

JP10087493

**Title:**  
**CHYMASE-INHIBITOR CONTAINING CEPHEM-BASED COMPOUND**

**Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject medicine useful for preventing and curing cardiac infraction, cardiac failure, rheumatism, etc., by allowing to contain a specific new cephem-based compound. **SOLUTION:** This chymase-inhibitor contains an oxycephem derivative expressed by formula I [X is O, SO<sub>2</sub> ; R<sub>1</sub> is H, a (substituted) lower alkyl, etc.; R<sub>2</sub> is H, a lower alkoxy, etc.; R<sub>3</sub> is H a lower alkyl, etc.; R<sub>4</sub> is a lower alkyl, a lower alkoxy, etc.; R<sub>5</sub> is COR<sub>7</sub> (R<sub>7</sub> is H, etc.)] or a cefemsulfone derivative, its pharmaceutically allowable salt or its hydrate. As the compound of formula I, e.g. a compound expressed by formula II (R<sub>a</sub> is a (substituted) phenyl, etc.; R<sub>b</sub> is H, etc.; R<sub>c</sub> is a (substituted) tetrazole, etc.) is cited. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula III with added biphenyl diazomethane, treating the reaction product with formic acid and reacting with added m-chloroperbenzoic acid and dimethylsulfide.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-87493

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/535	ABN	A 6 1 K 31/535	ABN
	ABE		ABE
	ABF		ABF
	ABG		ABG
	ABS		ABS

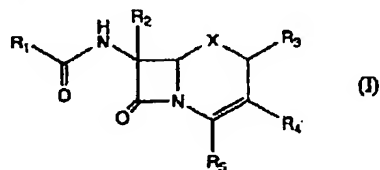
審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-246381	(71) 出願人	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(22) 出願日	平成8年(1996) 9月18日	(72) 発明者	西谷 康宏 大阪府和泉市青葉台49-16
		(72) 発明者	中嶋 雅壽 滋賀県神崎郡能登川町能登川34
		(72) 発明者	上仲 正朗 大阪府豊能郡能勢町野間大原125
		(72) 発明者	紀伊 誠 兵庫県尼崎市昭和通2-8-12-108
		(74) 代理人	弁理士 高山 裕貢

(54) 【発明の名称】 セフェム系化合物を含有するキマーゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 下記式 (I)



(式中、XはO原子またはSO<sub>2</sub>；R<sub>1</sub>は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリールなど；R<sub>2</sub>は水素、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、又はアシルアミノ；R<sub>3</sub>は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、又はアシルオキシ；R<sub>4</sub>は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオなど；R<sub>5</sub>は置換されていてもよいカルバモイル、アシルなどを示す)で示される化合物、その製薬上許容されている塩、又はそれらの水和物であるキマーゼ阻害剤。

【効果】上記のオキサセフェム誘導体又はセフェムスルホン誘導体が、キマーゼ阻害作用を有することを発見

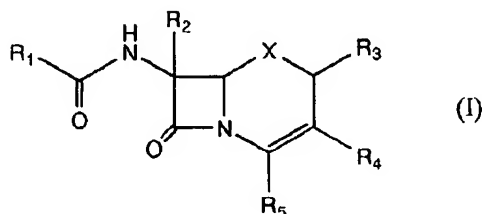
し、各種の循環器系疾患や炎症等の予防・治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 オキサセフェム誘導体又はセフェムスルホン誘導体を含有する、キマーゼ阻害剤。

【請求項2】 該誘導体が式：

【化1】



(式中、XはO原子またはSO<sub>2</sub>；R<sub>1</sub>は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、又は置換されていてもよく縮合していてもよいヘテロアラルキル；R<sub>2</sub>は水素、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、又はアシルアミノ；R<sub>3</sub>は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、又はアシルオキシ；R<sub>4</sub>はC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>；R<sub>5</sub>(R<sub>6</sub>はヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよいヘテロ環チオ、アシルオキシ、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、置換されていてもよい四級アンモニウム基、又は置換アミノ)、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロ環チオ、低級アルキルスルホニル、又は低級アルカノイル；R<sub>5</sub>はCOOR<sub>7</sub>(R<sub>7</sub>は水素又はエステル残基)、置換されていてもよいカルバモイル、又はアシルを表わす。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物である、請求項1記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項3】 XがO原子である、請求項2記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項4】 R<sub>2</sub>が低級アルコキシである、請求項2又は3記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項5】 XがSO<sub>2</sub>である、請求項2記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項6】 R<sub>2</sub>が水素である、請求項2又は5記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項7】 R<sub>1</sub>が置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいフェニルメチルである、請求項2記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項8】 R<sub>3</sub>が水素である、請求項2記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項9】 R<sub>4</sub>がC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>；R<sub>6</sub>(R<sub>6</sub>が置換されていてもよいヘテロ環チオ又は置換されていてもよい四級アンモニウム基)である、請求項2記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項10】 R<sub>6</sub>におけるヘテロ環が、テトラゾール、トリアゾール、ジアゾール、ピリジン、ピリジニウム又はチアジアゾールである請求項9記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項11】 R<sub>5</sub>がCOOR<sub>7</sub>(R<sub>7</sub>は前記と同意義)である、請求項2記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項12】 R<sub>7</sub>が置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいフェニルエチル、置換されていてもよいジフェニルメチル、置換されていてもよいフェノキシエチル、又は置換されていてもよいピリジルメチルである、請求項11記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項13】 R<sub>2</sub>がα配置である、請求項2記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項14】 XがO原子；R<sub>1</sub>が置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいフェニルメチル；R<sub>2</sub>がメトキシでα配置；R<sub>3</sub>が水素；R<sub>4</sub>がC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>；R<sub>6</sub>(R<sub>6</sub>が置換されていてもよいテトラゾール又は置換されていてもよいチアジアゾール)；R<sub>5</sub>がCOOR<sub>7</sub>(R<sub>7</sub>が置換されていてもよいフェニルメチル)である、請求項2記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項15】 循環器系疾患、炎症、アレルギー性疾患、リュウマチ、喘息又はアトピーの予防及び／又は治療に有用な請求項1又は2記載のキマーゼ阻害剤。

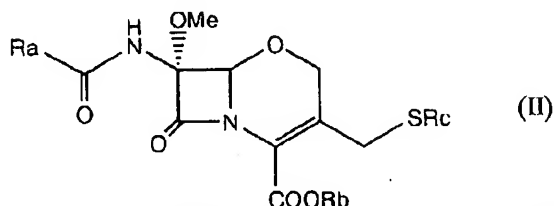
【請求項16】 該循環器系疾患が心筋梗塞、心不全、心肥大、心筋症、鬱血性心疾患、高血圧症、血管内膜肥厚、末梢循環障害、血管炎、動脈硬化、血管再狭窄、及び腎障害から選択される疾患である、請求項15記載のキマーゼ阻害剤。

【請求項17】 オキサセフェム誘導体又はセフェムスルホン誘導体を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患の予防及び／又は治療方法。

【請求項18】 オキサセフェム誘導体又はセフェムスルホン誘導体を用いることを特徴とする、キマーゼ阻害剤の製造方法。

【請求項19】 式：

【化2】



(式中、Raは置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいベンジル；Rbは水素、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいフェニルエチル、置換されていてもよいジフェニルメチル、置換されていてもよいフェノキシエチル、又は置換されていてもよいピリジルメチル；Rcは置換されていてもよいテトラゾール、置換されていてもよいトリアゾール、置換されていてもよいジアゾール、置換されていてもよいピリジン、又は置換されていてもよいチアジアゾール；但し、RbがジフェニルメチルでありかつRaがフェニル、メチルフェニル、クロ

ロフェニル、ベンジル、又はヒドロキシベンジルである場合を除くものとする。)で示される化合物又はその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項20】 Raのフェニル又はベンジルにおける置換基が、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルキルチオ、低級アルコキシアルコキシ、及び低級アルコキシカルボニルから選択される、請求項19記載の化合物。

【請求項21】 Rbが置換されていてもよいベンジルであり、該置換基がヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニルから選択される、請求項19記載の化合物。

【請求項22】 Raがヒドロキシベンジル；Rbがフェニル、置換されていてもよいベンジル（該置換基はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニルから選択される）、フェニルエチル、フェノキシエチル、又はピリジルメチル、；Rcが2-メチルテトラゾール、2-プロピルテトラゾール、2-カルボキシルメチルテトラゾール、2-カルボキシルエチルテトラゾール、2-カルバモイルメチルテトラゾール、トリアゾール、2-メチルジアゾール、チアジアゾール、2-メチルチアジアゾール、又は2-エトキシカルボニルチアジアゾールである、請求項19記載の化合物。

【請求項23】 Raが置換されていてもよいフェニル（該置換基は、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルキルチオ、低級アルコキシアルコキシ、及び低級アルコキシカルボニルから選択される）；Rbがジフェニルメチル又は置換されていてもよいベンジル（該置換基はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニルから選択される）；Rcが2-メチルテトラゾール、2-カルボキシルメチルテトラゾール又はそのアルケニルエステル体である、請求項19記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、セフェム系化合物を含有するキマーゼ阻害剤及びキマーゼ阻害作用を有する新規セフェム系化合物に関する。

【0002】

【従来技術】レニン-アンジオテンシン系は生体の血圧

を調節する機構の一つであり、レニン酵素によってアンジオテンシノーゲンから切り出されたアンジオテンシンI（以下、AIという）がアンジオテンシンII（以下、AIIという）に変換され、このAIIが末梢血管を収縮し、更に交換神経を興奮させることにより、血圧上昇作用を示すと考えられている。従って、AII生産の異常増進は、高血圧や心不全の発症につながると考えられている。このような観点から、AIをAIIに変換する酵素、即ちアンジオテンシン変換酵素（以下、ACEという）と高血圧症を始めとする循環器疾患との関連が注目され、種々のACE阻害剤が既に抗高血圧薬や抗心不全薬等として開発され実用化されている。又、文献（Hypertension Vol.13, 706-711, 1989）等の報告から、AIIは心筋細胞、間質細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞等に対して成長因子として働き、硬化性血管病変に伴う血管内皮狭窄、経皮的冠動脈形成術（以下、PTCAという）施行後の血管再狭窄、動脈硬化、末梢循環障害や、糖尿病及び非糖尿病における腎障害、心筋梗塞後の心室構造の再構築と呼ばれる病態の進展に深く係っていることが明らかになってきた。

【0003】ところで最近、ヒト心臓組織中でのAII生産の大部分がセリン酵素によることが示され（Circ. Res., 66, 883, 1990, Urata H. Healy et al）、更にこのセリン酵素がキモトリプシン類のキマーゼであることが明らかになった（J. Biol. Chem., 265, 22348, 1990, J. Biol. Chem., 266, 17173, 1991）。更にキマーゼに関しては、文献（最新医学・51巻・1996年4月号：高血圧の臨床、P188）にも解説されており、強力なAII産生酵素であることが知られている。このような知見から、キマーゼ阻害剤は、従来のACE阻害剤よりも強力にAII産生を抑制し、その結果、AII産生に係る循環器疾患の新たな予防・治療剤としての有用性が期待されている。また、ヒト型キマーゼは肥満細胞からのヒスタミン遊離促進にも関与していることが報告されており、キマーゼ阻害剤は、新しいタイプの抗炎症剤となり得るとも期待されている。更に、ヒトキマーゼの作用としては、マクロファージの泡沫細胞化促進、プロコラゲナーゼからの活性型コラゲナーゼの産生、コラーゲン、フィブロンectin、ヒトロンectin等の細胞外マトリックスの限定分解、トロンectinやIgGの限定分解等の作用が知られており、種々の医薬としての可能性を有している。なお現在までに、ペプチド性キマーゼ阻害剤は、WO93/25574号、WO95/27053号に開示されている。又非ペプチド性キマーゼ阻害剤については、WO96/04248号（サントリー）にイミダゾリジン誘導体が、EP713876A1（わかもと製薬）には、トリアジン誘導体が開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかし、キマーゼ阻害

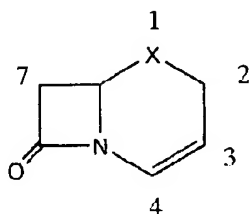
剤として実用化された例は未だ報告されておらず、ニュータイプのキマーゼ阻害剤の開発が期待されている。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題に鑑み本発明者らは鋭意検討した結果、意外にも、抗生物質として一般に認識されているセフェム系化合物がキマーゼ阻害作用を有することを見出し、又この知見をもとに同作用を有する新規なセフェム系化合物を合成し、本発明を完成した。セフェム系化合物についてはこれまでに抗菌作用は知られているが、キマーゼ阻害作用に関しては全く報告例がない。本発明におけるキマーゼ阻害作用を有するセフェム系化合物とは、具体的には、オキサセフェム誘導体及びセフェムスルホン誘導体である。詳しくは、オキサセフェム誘導体とは、セフェム骨格の1位S原子がO原子に変換されている種々のセフェム系化合物を意味し、セフェムスルホン誘導体とは、セフェム骨格の1位S原子がスルホニル基( $\text{SO}_2$ )に変換されている種々のセフェム系化合物を意味する。即ちこれら誘導体は、

#### 【0006】

##### 【化3】

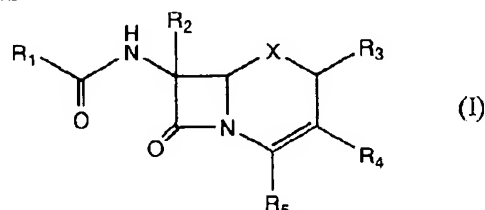


(Xは、O原子又は $\text{SO}_2$ )で示される基本骨格を有する。該誘導体は、キマーゼ阻害作用を有する限りにおいて、当該分野において周知又は修飾可能な種々の側鎖や置換基を有するセフェム系化合物を幅広く包含するものである。特にその3位及び7位には、それぞれ種々の基を有し得る。代表的には、以下に例示される化合物

(I)、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物である。

#### 【0007】

##### 【化4】



【0008】(式中、XはO原子または $\text{SO}_2$ ； $\text{R}_1$ は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、又は置換されていてもよく縮合していてもよいヘテロアラルキル； $\text{R}_2$ は水素、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、又はアシルアミノ； $\text{R}_3$ は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、又はアシルオキシ； $\text{R}_4$ は $\text{CH}_2\text{R}_5$ ( $\text{R}_5$ はヒドロキシ、ハロゲン、置換

されていてもよいヘテロ環チオ、アシルオキシ、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、置換されていてもよい四級アンモニウム基、又は置換アミノ)、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロ環チオ、低級アルキルスルホニル、又は低級アルカノイル； $\text{R}_5$ は $\text{COOR}_7$ ( $\text{R}_7$ は水素又はエステル残基)、置換されていてもよいカルバモイル、又はアシルを表わす。)

【0009】化合物(I)の好ましい形態としては、

- XがO原子である化合物；
- $\text{R}_2$ が低級アルコキシである化合物、特に上記aの化合物において；
- Xが $\text{SO}_2$ である化合物；
- $\text{R}_2$ が水素である化合物、特に上記cの化合物において；
- $\text{R}_1$ が置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいフェニルメチルである化合物；
- $\text{R}_3$ が水素である化合物；
- $\text{R}_4$ が $\text{CH}_2\text{R}_6$ ( $\text{R}_6$ が置換されていてもよいヘテロ環チオ又は置換されていてもよい四級アンモニウム基)である化合物；
- $\text{R}_6$ におけるヘテロ環が、テトラゾール、トリアゾール、ジアゾール、ピリジン、ピリジニウム又はチアジアゾールである化合物；
- $\text{R}_5$ が $\text{COOR}_7$ ( $\text{R}_7$ は前記と同意義)である化合物；
- $\text{R}_7$ が置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいフェニルエチル、置換されていてもよいジフェニルメチル、置換されていてもよいフェノキシエチル、又は置換されていてもよいピリジルメチル等のエステル残基である化合物；
- $\text{R}_2$ が $\alpha$ 配置である化合物；
- XがO原子； $\text{R}_1$ が置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいフェニルメチル； $\text{R}_2$ がメトキシで $\alpha$ 配置； $\text{R}_3$ が水素； $\text{R}_4$ が $\text{CH}_2\text{R}_6$ ( $\text{R}_6$ が置換されていてもよいテトラゾール又は置換されていてもよいチアジアゾール)； $\text{R}_5$ が $\text{COOR}_7$ ( $\text{R}_7$ が置換されていてもよいフェニルメチル)である化合物等が例示される。

【0010】本発明のキマーゼ阻害剤は、キマーゼ作用に起因する種々の疾患に効果的であり、例えば、心筋梗塞、心不全、心肥大、心筋症、鬱血性心疾患、高血圧症、PTCA後の血管内膜肥圧、末梢循環障害、血管炎、動脈硬化、血管再狭窄、腎障害等の種々の循環器系疾患や、炎症、アレルギー性疾患、リュウマチ、喘息又はアトピー等の予防及び／又は治療に有用である。

【0011】次に化合物(I)の各置換基の定義について説明する。

##### (1) $\text{R}_1$ の定義

低級アルキルとは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等が例示される。これらは、保護されていてもよいヒドロキシ（ヒドロキシ、メトキシメトキシ、エトキシエトキシ等）、低級アルキル（メチル、エチル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、ハロゲン（F、Cl、Br等）、ハロゲン化低級アルキル（トリフルオロメチル等）、保護されていてもよいカルボキシル、シアノ、ニトロ、保護されていてもよいアミノ、低級アルキルチオ（メチルチオ等）、低級アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェノキシ等から選択される1以上の同一又は異なる基によって置換されていてもよい。アリールとは、フェニル、ナフチル等が例示されるが、好ましくはフェニルである。これらは、記低級アルキルの場合と同様の置換基群から選択される、1～5個、好ましくは1～3個の同一又は異なる基によって置換されていてもよい。該置換基の位置として好ましくは、2位又は4位のモノ置換、あるいは、2及び3位、又は2及び5位等のジ置換である。

【0012】アラルキルとは、上記アリールが置換した上記低級アルキルを意味し、ベンジル、フェニルエチル等が例示されるが、好ましくはベンジルである。これらは、上記低級アルキルの場合と同様の置換基によって置換されていてもよく、特に好ましい置換基としてはヒドロキシが例示される。ヘテロアラルキルとは、O、S及びNから選択される同一又は異なるヘテロ原子を1～4個含有する5～7員の芳香族ヘテロ環が置換した低級アルキルを意味し、該ヘテロ環としては、例えば、フリル、チエニル、テトラゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ビリジニル、オキサジニル、トリアジニル等が例示される。好ましいヘテロアラルキルとしては、チエニルメチル等である。これらのヘテロ環部分は、例えばベンゼン環等と縮合していてもよく、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾフリル等の縮合環を形成していてもよい。該ヘテロアラルキルは、上記アリールの場合と同様の置換基や、置換されていてもよいヒドロキシイミノ、置換されていてもよいアルケン、オキソ、アジド等によって置換されていてもよく、該置換基は、ヘテロ環又は低級アルキル部分のいずれの位置に存在していてもよい。

#### 【0013】(2) R2の定義

低級アルコキシとは、直鎖又は分枝状のC1～C6を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ等が例示されるが、好ましくはC1～C3アルコキシであり、特にメトキシである。低級アルキルチオとは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルチオを意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*t*-

ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ等が例示されるが、好ましくはC1～C3アルキルチオであり、特にメチルチオである。アシルアミノとしては、ホルミルアミノ、アセチルアミノ等が例示されるが、好ましくはホルミルアミノである。R2としては、特にXがO原子の場合にはメトキシ、XがSO<sub>2</sub>の場合には水素が好ましく、その立体配置はいずれの場合もα配置が好ましい。

【0014】(3) R3の定義において：低級アルキルとは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等が例示されるが、好ましくはメチルである。低級アルコキシとは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルオキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ等が例示されるが、好ましくはメトキシである。低級アルキルチオとは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルチオを意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*t*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ等が例示されるが、好ましくはメチルチオである。アシルオキシとしては、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、ベンゾイルオキシ等が例示されるが、好ましくはアセチルオキシである。R3としては、XがO原子又はSO<sub>2</sub>のいずれの場合にも、水素が好ましい。

#### 【0015】(4) R4の定義

低級アルキルとは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等が例示されるが、好ましくはC1～C3アルキル、特にメチルである。低級アルコキシとは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルオキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ等が例示されるが、好ましくはC1～C3アルコキシ、特にメトキシである。低級アルキルチオとは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルチオを意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*t*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ等が例示されるが、好ましくはC1～C3アルキルチオ、特にメチルチオである。低級アルキルスルホニルとは、上記低級アルキルが置換したスルホニルを意味し、好ましくはメチルスルホニルである。低級アルカノイルとは、上記低級アルキルが置換したカルボニルを意味し、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル等が例示される。

【0016】アリールチオとは、フェニルチオ、ナフチルチオ等が例示されるが、好ましくはフェニルチオである。これらは、ヒドロキシ、低級アルキル（メチル、エチル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン（F、Cl、Br等）、ハロゲン化低級アルキ

ル(トリフルオロメチル等)、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルキルチオ(メチルチオ等)、低級アルコキシアルコキシ(メトキシメトキシ、エトキシエトキシ等)、低級アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、アシルアミノ(アセチルアミノ等)、アルコキシカルボニルアミノ(メトキシカルボニルアミノ等)等から選択される1~5個、好ましくは1~3個の同一又は異なる基によって置換されている。ヘテロ環チオにおけるヘテロ環とは、O、S及びNから選択される同一又は異なるヘテロ原子を含有する芳香族系又は非芳香族系の単環式又は多環式ヘテロ環を意味する。該単環式ヘテロ環として好ましくはヘテロ原子を1~4個含有する5~7員環であり、その芳香族系としては例えば、フリル、チエニル、テトラゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、オキサジニル、トリアジニル等が例示されるが、好ましくはN原子を含有する芳香族ヘテロ環であり、テトラゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル等である。該非芳香族系としては例えば、ピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサジアゾリル、ジオキサニル等が例示される。

【0017】多環式ヘテロ環として好ましくは、上記単環式ヘテロ環又はベンゼン環が1又は2個縮合した、ヘテロ原子を1~5個含む2又は3環性ヘテロ環であり、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、シンノリル、キナゾリル、キノキサニル、フタラジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェノチアジニル、フェナジニル、チアントレニル、フェナトリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル等が例示される。

【0018】上記のヘテロ環チオは、ヒドロキシ、低級アルキル(メチル、エチル等)、低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン(F, Cl, Br等)、ハロゲン化低級アルキル(トリフルオロメチル等)、カルボキシルまたはそのエステル体、シアノ、ニトロ、低級アルキルチオ(メチルチオ等)、低級アルコキシアルコキシ(メトキシメトキシ、エトキシエトキシ等)、低級アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、カルボキシル低級アルキル(カルボキシルメチル、カルボキシルエチル等)またはそのエステル体、カルバモイル、カルバモイル低級アルキル(カ

ルバモイルメチル等)等から選択される1~5個、好ましくは1~3個の同一又は異なる基によって置換されている。好ましくは、メチル、i-プロピル、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、アリルオキシカルボニルメチル、エトキシカルボニル、カルバモイルメチル等が例示される。

【0019】CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>のR<sub>6</sub>におけるヘテロ環チオとしては、上記と同様のヘテロ環チオが例示される。アシルオキシとしては、ホルミルオキシ、アセチルオキシ等が例示される。カルバモイルオキシにおける置換基としては、上記低級アルキル、フェニル等が例示される。四級アンモニウム基としては、ピリジニウム、ピラジニウム基等が例示され、これらはヒドロキシ、低級アルキル(メチル、エチル等)、低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン(F, Cl, Br等)、ハロゲン化低級アルキル(トリフルオロメチル等)、カルボキシルまたはそのエステル体、シアノ、ニトロ、低級アルキルチオ(メチルチオ等)、低級アルコキシアルコキシ(メトキシメトキシ、エトキシエトキシ等)、低級アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、カルボキシル低級アルキル(カルボキシルメチル、カルボキシルエチル等)またはそのエステル体、カルバモイル、カルバモイル低級アルキル(カルバモイルメチル等)等から選択される1~5個、好ましくは1~3個の同一又は異なる基によって置換されている。置換アミノとしては、アシルアミノ(アセチルアミノ等)、スルホニルアミノ(メタンスルホニルアミノ等)、カルバモイルアミノ(メチルカルバモイルアミノ等)が例示される。

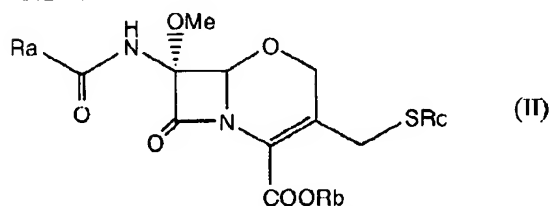
【0020】(5)R<sub>5</sub>の定義において: COOR<sub>7</sub>のR<sub>7</sub>としては、エステル残基が好ましく、低級アルキル(メチル、エチル、i-ブチル等)、フェニル、アラキル(ベンジル、フェニルエチル、ジフェニルメチル、ナフチルメチル等)、フェノキシ低級アルキル(フェノキシエチル等)、ヘテロ環低級アルキル(ピリジルメチル等)等が例示される。これらの各基は、その置換可能な位置に同一又は異なる1~4個の置換基を有している。該置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、置換されているフェニル(該置換基としては、アリルオキシカルボニル、カルボキシル、低級アルコキシ等)等が例示される。好ましいR<sub>7</sub>としては、体内で代謝され加水分解されにくいエステル残基であり、好ましくはアラキル、特にm-置換ベンジル(置換基:メチル、メトキシ、ハロゲン、ハロゲン化メチル、カルボキシル等)、p-カルボキシルベンジル、ジフェニルメチル等である。

【0021】カルバモイルにおける置換基としては、低

級アルキル（メチル、エチル、n-ブチル等）、アラキル（ベンジル、ジフェニルメチル、フェニルブチル等）、低級アルカノイル（アセチル等）等が例示される。また、2価の置換基としてO、S及びNから選択される同一又は異なるヘテロ原子が介在していてもよいC<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン又はアルケニレン等であってもよく、その場合には、カルバモイルにおけるN原子の他に更に、O、S及びNから選択される同一又は異なるヘテロ原子を含有していてもよい芳香族系又は非芳香族系ヘテロ環を形成し得る。該ヘテロ環として好ましくはヘテロ原子を1～4個含有する5～7員環の基であり、芳香族系としては例えば、テトラゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ヒリジニル、トリアジニル等が、非芳香族系としては例えば、ピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル等が例示される。これらの置換基は、更に、上記R<sub>7</sub>の定義中で例示したような置換基によって置換されていてもよい。アシルとしては、低級アルカノイル（アセチル、エチルカルボニル、n-ブチルカルボニル等）、低級アルケノイル（ペンテノイル等）、フェニルカルボニル等が例示され、これらは、上記R<sub>7</sub>の定義中で例示したような置換基によって置換されていてもよい。

【0022】化合物（I）に含まれる新規なオキサセフェム誘導体として好ましくは、以下の化合物（II）もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が例示される。

【化5】



【0023】（式中、Raは置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいベンジル；Rbは水素又は置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいフェニルエチル、置換されていてもよいジフェニルメチル、置換されていてもよいフェノキシエチル、又は置換されていてもよいピリジルメチル；Rcは置換されていてもよいテトラゾール、置換されていてもよいトリアゾール、置換されていてもよいジアゾール、置換されていてもよいピリジン、又は置換されていてもよいチアジアゾール；但し、RbがジフェニルメチルでありかつRaがフェニル、メチルフェニル、クロロフェニル、ベンジル、又はヒドロキシベンジルである場合を除くものとする。）

【0024】更に、上記化合物（II）の好ましい形態と

しては、

a. Raのフェニル又はベンジルにおける置換基が、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルキルチオ、低級アルコキシアルコキシ、及び低級アルコキシカルボニルから選択される、化合物（II）；

b. Rbが置換されていてもよいベンジルであり、該置換基がヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニルから選択される、化合物（II）；

【0025】c. Raがヒドロキシベンジル、Rbがフェニル、置換されていてもよいベンジル（該置換基はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニルから選択される）、フェニルエチル、フェノキシエチル、又はピリジルメチル、；Rcが2-メチルテトラゾール、2-プロピルテトラゾール、2-カルボキシルメチルテトラゾール、2-カルボキシルエチルテトラゾール、2-カルバモイルメチルテトラゾール、トリアゾール、2-メチルジアゾール、チアジアゾール、2-メチルチアジアゾール、又は2-エトキシカルボニルチアジアゾールである化合物（II）；

d. Raが置換されていてもよいフェニル（該置換基は、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルキルチオ、低級アルコキシアルコキシ、及び低級アルコキシカルボニルから選択される）、Rbがジフェニルメチル又は置換されていてもよいベンジル（該置換基はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニルから選択される）、Rcが2-メチルテトラゾール、2-カルボキシルメチルテトラゾール又はそのアルケニルエステル体である、化合物（II）等が例示される。

【0026】上記化合物（II）は、特にその3位の“-CH<sub>2</sub>SRc”、4位の“-COORb”及び7位の“-NHCORa”の組み合わせの点において新規化合物であり、かつ前記化合物（I）の中でも特に強いキマーゼ阻害作用を有する。化合物（II）の各基（Ra、Rb、Rc）の「置換されていてもよい」における各置換基は、前記化合物（I）における各置換基の定義の範疇に属するものとする。即ち、Ra、Rb、Rcはそれぞれ、R<sub>1</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>6</sub>における「置換されていてもよ



い」における各置換基を有し得る。又、該置換基は、薬理活性に悪影響を及ぼさない限りにおいて、その母体となる基上の置換可能ないずれの位置に存在していてもよい。例えば、置換されていてもよいベンジル（即ち、フェニルメチル）上の置換基は、該フェニル部分又はメチル部分のいずれの位置に存在していてもよい。同様に、置換されていてもよいフェノキシエチル上の置換基は、該フェニル部分又は該エチル部分のいずれの位置に置換していてもよい。R a、R b、R cにおける各置換基の数は、好ましくは1〜5個又は1〜3個である。R bとしては、特にエステル残基が好ましい。

【0027】次に、本発明のセフェム化合物の製法について説明する。一般に、オキサセフェム及びセフェムスルホン誘導体としては、その合成法及び化学修飾法を含めて、例えば、特開昭52-133997号、特開昭53-25551号、特開昭54-3088号、特開昭57-214112号等（シオノギ）、特開昭63-198688号（メルク）、特開平6-228152（フェルミタリア）、J. Med. Chem 33 2513, 2522, 2529 (1990)、J. Med. Chem 35 3731 (1992)、J. Med. Chem 37 4003 (1994)等の文献に多数、報告されており、基本的にはそれらの方法に準じて当該分野で周知の化学反応を適用することにより容易に合成可能である。例えば、以下に例示する代表的な反応を単独または組み合わせで行えばよい。

#### 【0028】(1) 4位修飾法

化合物(I)の4位(R5)がカルボキシル基(—COOH)であるセフェム化合物又はそのカルボキシル基における反応性誘導体を原料に用いて常法に従い、例えば、4位のエステル化、又はアミド化を行うか、あるいはハロゲン化により酸ハロゲン化物に変換した後、グリニャール試薬との反応によりアシル体へ誘導することができる。反応溶媒としては、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン等）、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム等）、エステル類（酢酸エチル等）、アミド類（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド）等が例示される。これらの反応は、所望により、酸捕捉剤、縮合剤等の存在下に行ってもよい。該酸捕捉剤としては、無機塩基（アルカリ金属、炭酸塩等）、有機塩基（第三級アミン、芳香族塩基、ピリジニウム塩等）等が例示される。該縮合剤としては、例えば、カーボジイミド類（N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等）、カルボニル化合物（カルボニルジイミダゾール等）、リン酸ハロゲン化物、ハロゲン化スルホニル、アミド化酵素等が例示される。

#### (2) 3位修飾法

例えば、化合物(I)の3位(R4)がヘテロ環チオメチル（例えば、5-メチルテトラゾールチオメチル）で

あるセフェム系化合物を原料に用いて常法に従い、例えば、3位の還元的脱離、エキソメチレンのハロゲン化、チオール類による求核置換、エキソメチレンのオゾン酸化、ヒドロキシのアルキル化、あるいはヒドロキシのメシル又はハロゲン化とそれに引き続くチオール類の求核置換等の反応を行えばよい。

#### 【0029】(3) 7位修飾法

化合物(I)の7位がアミノであるセフェム系化合物又はその反応性誘導体に対して、R1に由来するカルボン酸又はその反応性誘導体を、所望により酸捕捉剤、縮合剤等の存在下に作用させる。該酸捕捉剤としては、無機塩基（アルカリ金属、炭酸塩等）、有機塩基（第三級アミン、芳香族塩基、ピリジニウム塩等）等が例示される。該縮合剤としては、例えば、カーボジイミド類（N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等）、カルボニル化合物（カルボニルジイミダゾール等）、リン酸ハロゲン化物、ハロゲン化スルホニル、アミド化酵素等が例示される。

#### (4) 1位修飾法

1位がS原子であるセファロsporin誘導体を原料に用いて、酸化反応を行うことによりセフェムスルホン誘導体が得られる。該酸化は、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素等を用いて、ジクロロメタン等の溶媒中で、氷冷下〜室温にて約10分〜4時間程、反応させればよい。尚、上記の各反応を行うに当たり、反応上不都合となる遊離のアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基等が存在する場合には、所望により、当該分野で周知の方法により、適宜、保護・脱保護反応を行えばよい。又、上記の方法等により得られた種々のセフェム系化合物を中間体として更に別のセフェム系化合物を合成することも可能であるが、該中間体もキマーゼ阻害作用を有する限り、本発明が意図するセフェム系化合物である。

【0030】上記化合物(I)、(II)の製薬上許容される塩としては、無機塩基、アンモニウム、有機塩基、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、ハロゲンイオン等により形成される塩又は分子内塩が例示される。該無機塩基としては、アルカリ金属（Na, K等）、アルカリ土類金属（Mg等）、有機塩基としては、プロカイン、2-フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ポリヒドロキシルアミン、N-メチルグルコサミン等が例示される。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が例示される。有機酸としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸等が例示される。塩基性アミノ酸としては、リジン、アルギン、オルニチン、ヒスチジン等が例示される。更に化合物(I)、(II)又はその塩は、水和物（例えば、1水和物、2水和物、3水和物等）や溶媒和物であってもよい。

【0031】本発明キマーゼ阻害剤の薬理効果については、後述のインビトロ試験にて実証され得るが、更にインビボ試験において以下の点を確認済である。(1)ハムスター摘出大動脈標本を用いた実験において、アンジオテンシンI(AI)による収縮の抑制。(2)ハムスターにおける降圧作用。(3)ハムスターやラットの腹腔内肥満細胞を用いた実験において、ヒスタミン遊離阻害活性。(4)ラットを用いた受動皮膚アナフィラキシー(PCA)モデルにおいて、抗原刺激による血管透過性の抑制。(5)サイトカイン(IL-4、IL-5等)産生の抑制。因みにこれらの実験結果の多くは、低分子タイプのキマーゼ阻害剤の薬理作用としては未報告である。これらの結果から明らかなように、本発明のキマーゼ阻害剤は、各種疾患の治療・予防剤として有用であり、ヒトを含む動物に経口又は非経口的に投与可能である。経口投与の場合には、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等に、また非経口投与の場合には、注射剤、坐剤等に製剤化すればよい。製剤化に際しては、通常の賦形剤(乳糖、マンニトール、結晶セルロース、デンプン等)、崩壊剤(カルメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、結合剤(メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、安定化剤、着色剤、コーティング剤等を任意に添

加し得る。用量は、本発明のセフェム化合物に換算して、経口投与の場合、通常、成人1日当たり、約1mg～1000mgであり、非経口投与の場合、約0.1mg～100mgである。

#### 【0032】

【実施例】以下に実施例を示すが、これらは何等本発明を制限するものではない。尚、便宜上、セフェムスルホン誘導体を実施例A、オキサセフェム誘導体を実施例Bと区分する。又、各略号の意味は以下の通りである。

Ac：アセチル

BH：ジフェニルメチル

PMB：p-メトキシベンジル

Et：エチル

t-Bu：t-ブチル

Ph：フェニル

DMF：ジメチルホルムアミド

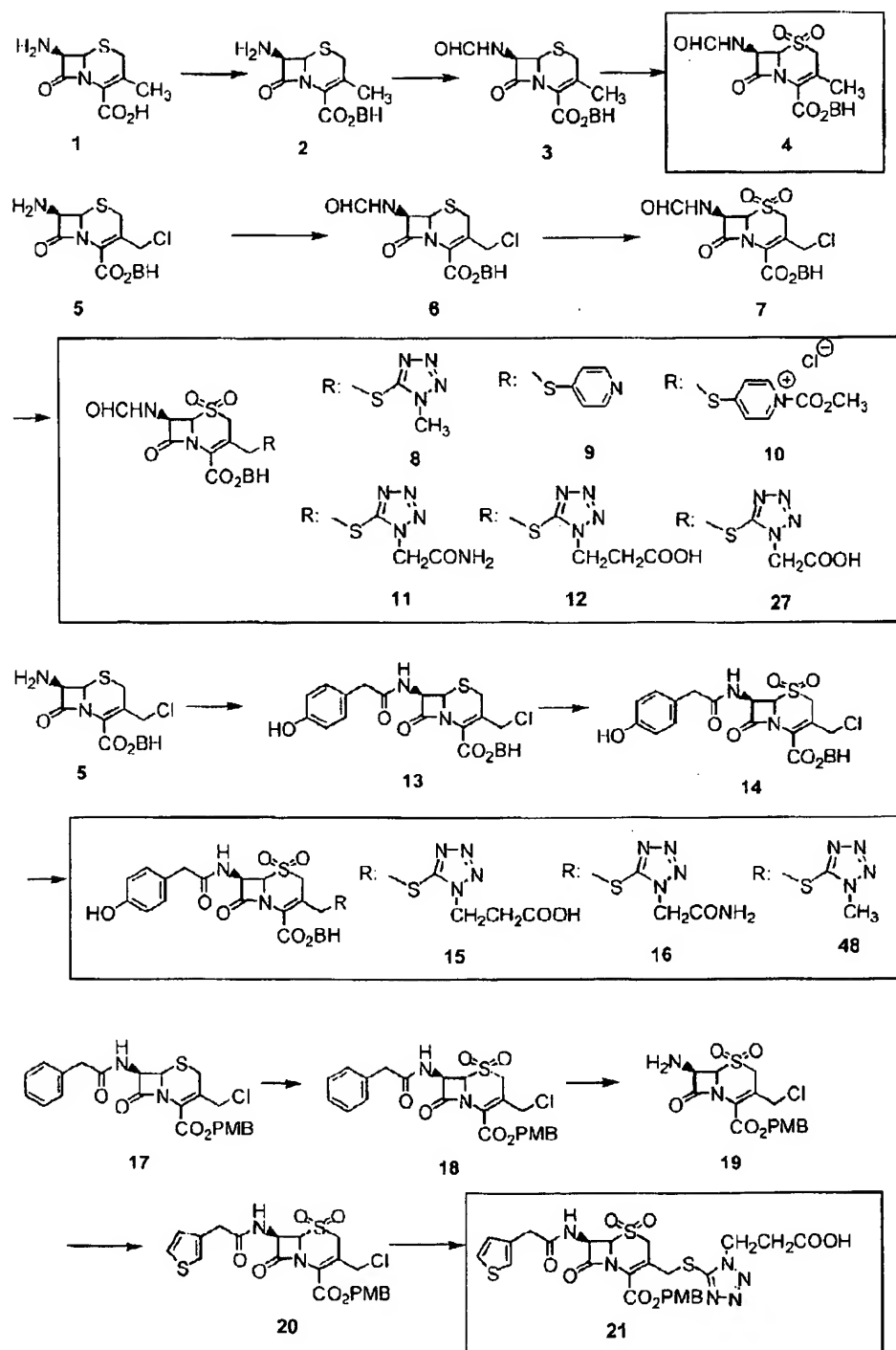
DMSO：ジメチルスルホキシド

BSA：ビストリメチルシリルアセタミド

WSCD<sub>2</sub>HCl：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

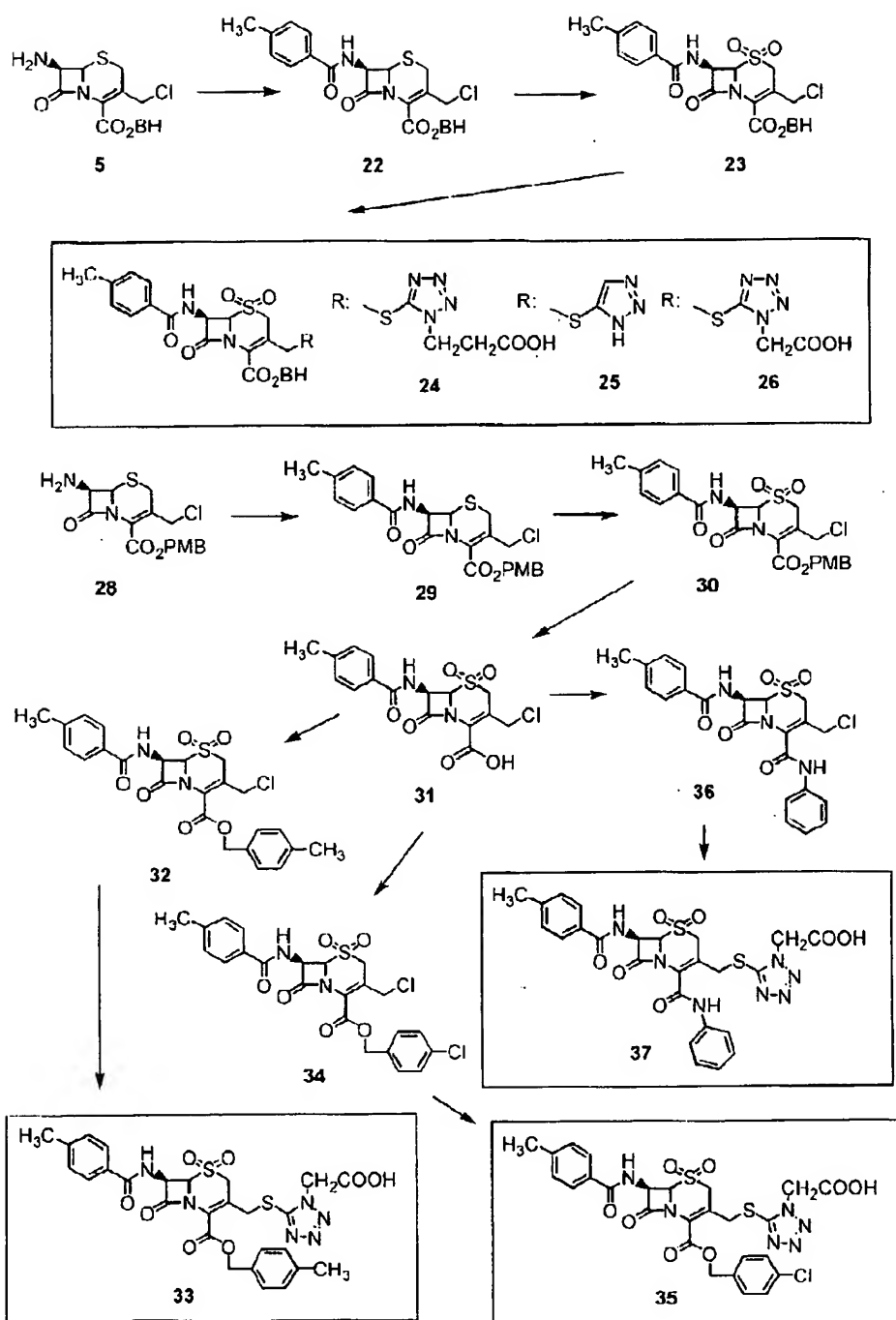
【0033】【実施例A】セフェムスルホン誘導体合成スキームを以下に示す。

#### 【化6】



【0034】

【化7】



【0035】

【化8】

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

【0037】(3) 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(4)

化合物(3)を窒素ガス気流下で、ジクロロメタン 120ml 及びメタノール 30ml に溶解し、氷冷下 80% m-クロロ過安息香酸 4.97g を加えた。すぐに氷冷浴を除き、室温にて4時間20分間攪拌した。反応液にジメチルスルフィド 0.5ml を加え攪拌した。攪拌後減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル及び5% 炭酸水素ナトリウム水溶液に取り入れた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル40ml で洗浄し、所望の化合物(4) 3.89g (88%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.33 (3H, s), 4.26, 4.36 (2H, ABq, J = 18.6Hz), 5.35 (1H, d, J = 4.5Hz), 6.11 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.5Hz, J<sub>2</sub> = 9.6Hz), 6.93 (1H, s), 7.25 - 7.60 (10H, m), 8.13 (1H, s), 8.87 (1H, d, J = 9.6Hz)

IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 3310, 1794, 1711, 1695, 1330, 1125

#### 【0038】実施例A-2: 化合物8

(1) 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(6)

4-ジフェニルメチル-7β-アミノ-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(5) 18.4g を、99% ギ酸 65.6ml 及び無水酢酸 15.5ml から、実施例1の(2)と同様の操作をして化合物(6) 17.4g (88%) を得た。

(2) 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(7)

化合物(6)を室温、窒素ガス気流下で、ジクロロメタン 200ml に溶解した。そこに、80% m-クロロ過安息香酸 10.18g のジクロロメタン 160ml 溶液を室温下10分間で滴下し、22時間攪拌した。反応液を実施例1の(3)と同様に処理して残渣を得た。残渣に、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒にて結晶化して化合物(7) 7.32g (68%) を得た。

【0039】(3) 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-(5-(1-メチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(8)

化合物(7)を、室温、窒素ガス気流下で、ジメチルホルムアミド2mlに溶解した。次いで、5-メルカプト-1-メチルテトラゾールナトリウム塩 59mg を加え、3時間攪拌した。反応液を、酢酸エチル及び水の中に取り込んだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を、酢酸エチルとジエチルエーテルの混合溶媒にて結晶化して、所望の化合物(8) 7.32g (68%) を得た。  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.88 (3H, s), 4.13, 4.47 (2H, ABq, J = 14.1Hz), 4.34, 4.61 (2H, ABq, J = 18.0Hz), 5.42 (1H, d, J = 4.8Hz), 6.19 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.8Hz, J<sub>2</sub> = 9.6Hz), 6.92 (1H, s), 7.25 - 7.70 (10H, m), 8.13 (1H, s), 8.91 (1H, d, J = 9.6Hz)

IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 3250, 1794, 1714, 1660, 1345, 1145

#### 【0040】実施例A-3: 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-(4-ピリジル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(9)

4-メルカプトピリジン 129mg をメタノール 3ml に溶かし、氷冷、窒素ガス気流下、4.9N ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.2ml を加えた。加えた後すぐに氷浴をはずし、室温で10分間攪拌した。攪拌後、化合物(7)のジメチルホルムアミド 4ml の溶液に氷冷下で加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと希塩酸水溶液に取り入れ、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト(トルエン: 酢酸エチル = 9: 1/酢酸エチル)にふし、分離精製し、所望の化合物(9) 167mg (17%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.87, 4.06 (2H, ABq, J = 18.3Hz), 3.93, 4.29 (2H, ABq, J = 14.1Hz), 4.82 (1H, d, J = 4.8Hz), 6.20 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.8Hz, J<sub>2</sub> = 10.2Hz), 6.96 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 6.0Hz), 7.25 - 7.40 (10H, m), 8.23 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 6.0Hz)

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3420, 1810, 1725, 1700, 1340, 1135

#### 【0041】実施例A-4: 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-(4-(1-メトキシカルボニルメチル)ピリジニオ)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド-クロライド(10)

化合物(7) 200mgを窒素ガス気流下にて、ジメチルホルムアミド 2.1ml にとかし、氷冷下4-メトキシカルボニルメチル-1-チオピリドン100mgを加えた。すぐに氷浴をはずし、室温で1時間30分間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 25mlを加えた後、攪拌後放置した。上澄み液を除き、残渣にジエチルエーテル 20mlを加えた後、それを濾過しクロロホルムで洗浄、乾燥して所望の化合物(10) 186mg (67%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.83 (3H, s), 3.87 (2H, s

) .4.32 .4.41 ( 2H , ABq , J = 12.8Hz ) , 5.21 ( 1H , d , J = 4.8Hz ) , 5.45 ( 2H , s ) , 6.11 ( 1H , d , J = 4.8Hz ) , 6.96 ( 1H , s ) , 7.25 - 7.50 ( 10H , m ) , 7.75 ( 2H , d , J = 6.6Hz ) , 8.20 ( 1H , s ) , 8.46 ( 2H , d , J = 6.0Hz )

IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 3345 , 1795 , 1725 , 1682 , 1375 , 1130

【0042】実施例A-5: 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-(5-(1-カルバモイルメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(11)

5-メルカプト-1-カルバモイルメチルテトラゾール 88.5mg をジメチルホルムアミド 0.8ml にとかし、氷冷下窒素ガス気流下にて60% NaH 21.2mg を加え、すぐに氷浴をはずし室温で20分攪拌した。その溶液を、化合物(7) 200mgのジメチルホルムアミド 4.5ml の溶液の中に、-40度で滴下した。滴下後そのままの温度で30分間攪拌し、氷冷にした後40分間攪拌した。反応液を、実施例2の(3)と同様に処理して残渣を得た。残渣を酢酸エチルにより結晶化し、所望の化合物(11) 221mg (75%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.04 , 4.51 ( 2H , ABq , J = 14.1Hz ) , 4.31 , 4.54 ( 2H , ABq , J = 18.0Hz ) , 5.02 , 5.09 ( 2H , ABq , J = 17.1Hz ) , 5.38 ( 1H , d , J = 4.8Hz ) , 6.17 ( 1H , dd , J<sub>1</sub> = 4.8Hz , J<sub>2</sub> = 9.6Hz ) , 6.92 ( 1H , s ) , 7.20 - 7.55

( 10H , m ) , 7.76 ( 2H , d , J = 9.0Hz ) , 8.12 ( 1H , s ) , 8.91 ( 1H , d , J = 9.6Hz )

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3340 , 1795 , 1720 , 1695 , 1334 , 1142

【0043】実施例A-6: 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-(5-(1-カルボキシエチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(12)

化合物(7) 240mgを窒素ガス気流下にて、アセトニトリル 5ml に溶解した。その溶液に氷冷下、5-メルカプト-1-カルボキシエチルテトラゾール 115mg及びジイソプロピルエチルアミン 0.11mlを加え、そのままの温度で1時間40分攪拌した。反応液を実施例2の(3)と同様に処理して残渣を得た。残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶液から結晶化し、所望の化合物(12) 315mgを得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.91 ( 2H , t , J = 6.6Hz ) , 4.11 , 4.54 ( 2H , ABq , J = 13.8Hz ) , 4.33 , 4.59 ( 2H , ABq , J = 18.0Hz ) , 4.37 ( 2H , t , J = 6.6Hz ) , 5.41 ( 1H , d , J = 4.8Hz ) , 6.17 ( 1H , dd , J<sub>1</sub> = 4.8Hz , J<sub>2</sub> = 9.9Hz ) , 6.93 ( 1H , s ) , 7.25 - 7.55 ( 10H , m ) , 8.13 ( 1H , s ) , 8.91 ( 1H , d , J = 9.9Hz )

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3390 , 1800 , 1725 , 1695 , 1336 , 114

1

【0044】実施例A-7: 4-ジフェニルメチル-7β-ホルムアミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(27)

化合物(7) 300mgを5-メルカプト-1-カルボキシメチルテトラゾール 111mg から実施例(10?)の操作法と同様の操作をして所望の化合物(27) 177mg (47%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.10 , 4.50 ( 2H , ABq , J = 13.8Hz ) , 4.31 , 4.56 ( 2H , ABq , J = 18.3Hz ) , 5.26 , 5.32 ( 2H , ABq , J = 18.0Hz ) , 5.40 ( 1H , d , J = 4.8Hz ) , 6.17 ( 1H , dd , J<sub>1</sub> = 4.8Hz , J<sub>2</sub> = 9.9Hz ) , 6.92 ( 1H , s ) , 7.29 - 7.55 ( 10H , m ) , 8.13 ( 1H , s ) , 8.90 ( 1H , d , J = 9.9Hz )

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3385 , 1800 , 1730 , 1693 , 1335 , 1139

【0045】実施例A-8: 化合物15

(1) 4-ジフェニルメチル-7β-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(13)

化合物(5)の塩酸塩20gを窒素ガス気流下、ジクロロメタン 400ml に溶かし、-30度にて、N-メチルモルホリン 4.77ml、p-ハイドロキシフェニル酢酸 7.41g及びWSCDCl 9.31gを加え、3時間で徐々に温度を上げて0度にし、そのままの温度で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水に取り込み、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、希塩酸水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して、濾液を減圧下にて濃縮して、粗製の化合物(13) 27.98gを得た。

(2) 4-ジフェニルメチル-7β-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(14)

粗製の化合物(13) 27.98gを窒素ガス気流下、ジクロロメタン 700ml にとかし、氷冷下 80% m-クロロ過安息香酸 21.94gを加え10分攪拌した。その後室温にて16時間攪拌した。反応液は、実施例A-1(1)と同様に処理して化合物(14) 11.98g (46%)を得た。

【0046】(3) 4-ジフェニルメチル-7β-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド-3-(5-(1-カルボキシエチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(15)

化合物(14) 293mgと5-メルカプト-1-カルボキシエチルテトラゾール 115mg及びジイソプロピルエチルアミン 0.11mlから、実施例A-2(3)と同様の操作をして、所望の化合物(15) 316mg (81%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.46 (2H, s), 4.11, 4.55 (2H, ABq, J = 13.8 Hz), 4.30, 4.56 (2H, ABq, J = 18.0 Hz), 4.37 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.03 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.8 Hz, J<sub>2</sub> = 8.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 - 7.70 (10H, m), 8.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.25 (1H, s)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3395, 1802, 1725, 1675, 1335, 1136

【0047】実施例A-9: 4 - p - メトキシベンジル - 7 $\beta$  - (p - ヒドロキシフェニル)アセトアミド - 3 - (5 - ((1 - カルバモイルメチル)テトラゾール - 4 - イル)チオ)メチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート - 1.1 - ジオキシド (16)

化合物(14) 400mgと5 - メルカプト - 1 - カルバモイルメチルテトラゾール132mg から、実施例A-2 (3)と同様の操作をして、所望の化合物(16) 337mg (69%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.42 (2H, s), 3.75 (3H, s), 4.00, 4.71 (2H, ABq, J = 13.8 Hz), 4.18, 4.48 (2H, ABq, J = 18.0 Hz), 5.05, 5.13 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.22 (2H, s), 5.25 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.91 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.8 Hz, J<sub>2</sub> = 8.7 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.23 (1H, s)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3363, 1770, 1730, 1700, 1685, 1326, 1134

【0048】実施例10: 4 - ジフェニルメチル - 7 $\beta$  - (p - ヒドロキシフェニル)アセトアミド - 3 - (5 - ((1 - メチル)テトラゾール - 4 - イル)チオ)メチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート - 1.1 - ジオキシド (48)

化合物(14) 400mgと5 - メルカプト - 1 - メチルテトラゾールナトリウム塩105mg から、実施例A-2 (3)と同様の操作をして、所望の化合物(48) 454mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.55 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.04, 4.16 (2H, ABq, J = 19.4 Hz), 4.05, 4.34 (2H, ABq

, J = 14.0 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.07 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 5.2 Hz, J<sub>2</sub> = 10.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 - 7.44 (10H, s)

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1805, 1726, 1682, 1336, 1135

【0049】実施例11: 化合物21

(1) 4 - p - メトキシベンジル - 7 $\beta$  - フェニルアセトアミド - 3 - クロロメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート - 1.1 - ジオキシド (18)

4 - p - メトキシベンジル - 7 $\beta$  - フェニルアセトアミド - 3 - クロロメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート (17) 10g を窒素ガス気流下、ジクロロメタン 250ml に溶かし、氷冷下 80% m - クロロ過安息香酸 9.74g のジクロロメタン 200ml の溶液を滴下した。滴下後すぐに室温に上げ、メタノール 100ml を加え17時間攪拌した。反応液は、実施例A-1 (3)と同様に処理して、化合物(18) 4.17g (40%)を得た。

(2) 4 - p - メトキシベンジル - 7 $\beta$  - アミノ - 3 - クロロメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート - 1.1 - ジオキシド (19)

五塩化リン 355mg を窒素ガス気流下、ジクロロメタン 8.4ml に懸濁し、氷冷下ピリジン 0.138ml のジクロロメタン 0.8ml の溶液を滴下し、更に化合物(18)を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。攪拌後、-60度に冷却し、1,3 - ブタンジオール 0.474ml 加え-25度にした後、2時間攪拌した。反応液をクロロホルム及び希塩酸水溶液に取り込み、有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して、濾液を減圧下に濃縮し粗製の化合物(19) 900mgを得た。

【0050】(3) 4 - p - メトキシベンジル - 7 $\beta$  - (2 - チオフェン)アセトアミド - 3 - クロロメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート - 1.1 - ジオキシド (20)

粗製の化合物(19) 900mg を窒素ガス気流下、ジクロロメタン 8.0ml に溶かし、氷冷下、2 - チオフェン酢酸 139mg 及び1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSCDHC1) 187mg を加え、1時間攪拌した。反応液を(1)と同様に処理して残渣を得、シリカゲルクロマト(トルエン:酢酸エチル=5:1~3:1)にふし、化合物(20) 276mg (54%)を得た。



(4) 4-*p*-メトキシベンジル-7β-(2-チオフェン)アセトアミド-3-(5-(1-カルバモイルメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(21)

化合物(20) 200mg と5-メルカプト-1-カルボキシエチルテトラゾール 80mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.11ml から、実施例A-2(3)と同様の操作をして所望の化合物(21) 228mg (90%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.92, 2.94 (2H, ABq, J=6.0Hz), 3.75 (3H, s), 3.78, 3.83 (2H, ABq, J=10.2Hz), 4.07, 4.71 (2H, ABq, J=13.8Hz), 4.22, 4.56 (2H, ABq, J=18.0Hz), 4.40 (2H, dt, J<sub>1</sub>=6.0Hz, J<sub>2</sub>=2.1Hz), 5.23 (2H, s), 5.31 (1H, d, J=4.8Hz), 5.95 (1H, dd, J<sub>1</sub>=4.8Hz, J<sub>2</sub>=9.0Hz), 6.90-7.41 (7H, m), 8.90 (1H, d, J=9.0Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1800, 1770, 1730, 1700, 1330, 1134

#### 【0051】実施例A-12: 化合物24

(1) 4-ジフェニルメチル-7β-(*p*-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(22)

化合物(5)の塩酸塩 5.0g、N-メチルモルホリン 1.19ml、*p*-メチル安息香酸 1.66g 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSCDHCl) 2.34g から、実施例A-11と同様の操作をして化合物(22) 3.27g (59%)を得た。

(2) 4-ジフェニルメチル-7β-(*p*-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(23)

化合物(22) 1.0g を窒素ガス気流下で、ジクロロメタン 40ml に溶解した。そこに80% *m*-クロロ過安息香酸 1.078g を加えた後、室温にて20時間攪拌した。反応液は実施例A-3と同様の操作をして、化合物(23) 990mg を得た。

【0052】(3) 4-ジフェニルメチル-7β-(*p*-メチルフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシエチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(24)

化合物(23) 400mg と5-メルカプト-1-カルバモイルメチルテトラゾール 132mg から、実施例A-10と同様の操作をして、所望の化合物(24) 180mg (55%)を得た。

【0053】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.36 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=6.2Hz), 4.15, 4.58 (2H, ABq, J=14.2Hz), 4.38, 4.54 (2H, ABq, J=18.0Hz), 4.38 (2H, t, J=6.2Hz), 5.34 (1H, d, J=4.8Hz), 6.13 (1H, dd, J<sub>1</sub>=4.8Hz, J<sub>2</sub>=8.2Hz), 6.95 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=7.8Hz), 7.28-7.60 (10H, m), 7.78 (2H, d, J=7.8Hz), 9.04 (1H, d, J=8.2Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3420, 1803, 1728, 1670, 1332, 1136

#### 【0054】実施例A-13: 4-ジフェニルメチル-7β-(*p*-メチルフェニル)アミド-3-(5-(1,2,3-トリアゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(25)

化合物(23) 250mg を窒素ガス気流下、ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、氷冷下、5-メルカプト-1,2,3-トリアゾールナトリウム塩 61mg を加え、そのままの温度で1時間攪拌した。反応液を、酢酸エチル及び水に取り込んだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残査をジエチルエーテル及び*n*-ヘキサンの混液で洗浄し、所望の化合物(25) 242mg (87%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.37 (3H, s), 3.83, 3.96 (2H, ABq, J=14.0Hz), 4.33, 4.50 (2H, ABq, J=17.6Hz), 5.46 (1H, d, J=4.8Hz), 6.11 (1H, dd, J<sub>1</sub>=4.8Hz, J<sub>2</sub>=8.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.50 (10H, m), 7.79 (2H, d, J=8.0Hz), 9.08 (1H, d, J=8.2Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3420, 1801, 1725, 1665, 1330, 1133

#### 【0055】実施例A-14: 4-ジフェニルメチル-7β-(*p*-メチルフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(26)

化合物(23) 300mg と5-メルカプト-1-カルボキシメチルテトラゾール 93.5mg から、実施例A-6と同様の操作をして所望の化合物(26) 296mg (81%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.37 (3H, s), 4.13, 4.56 (2H, ABq, J=13.8Hz), 4.35, 4.51 (2H, ABq, J=17.7Hz), 5.25, 5.34 (2H, ABq, J=18.0Hz), 5.34 (1H, d, J=4.8Hz), 6.13 (1H, dd, J<sub>1</sub>=4.8Hz, J<sub>2</sub>=8.2Hz), 6.95 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.60 (10H, m), 7.78 (2H, d, J=8.4Hz), 9.04 (1H, d, J=8.1Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3422, 1804, 1730, 1670, 1333, 1136

#### 【0056】実施例A-15: 化合物33

(1) 4-*p*-メトキシベンジル-7β-(*p*-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(29)

4-*p*-メトキシベンジル-7β-アミノ-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(28) 20g を窒素ガス気流下、ジクロロメタン 400ml に溶かし、-20度に冷却して、N-メチルモルホリン 5.42ml、*p*-メチル安息香酸クロリド 9.80ml 及びトリエチルアミン 10.32ml を加え、そのままの温度で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムおよび水に取り込み、有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を5%炭酸

水素ナトリウム水溶液、水、希塩酸水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混液で結晶化して、化合物(29) 22.14g (92%)を得た。

(2) 4-p-メトキシベンジル-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(30)

化合物(29) 22.0gを窒素ガス気流下でジクロロメタン11に溶解し、氷冷下にて80% m-クロロ過安息香酸 2.4g から、実施例A-1(3)と同様の操作をして化合物(30) 17.58g (75%)を得た。

【0057】(3) 7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシリックアシッド-1,1-ジオキシド(31)

化合物(30) 5.19gを窒素ガス気流下でジクロロメタン27ml及びアニソール27mlに溶解した。氷冷下、トリフルオロ酢酸 27mlを滴下し、室温下45分撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を石油エーテル 350mlに注いだ。析出してきた粉末を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物(31) 3.31g (85%)を得た。

(4) 4-p-メチルベンジル-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(32)

化合物(31) 200mgを窒素ガス気流下でジクロロメタン8mlに溶解し、氷冷下、p-メチルベンジルアルコール 62mg及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSCDHCl) 106mgを加え、1時間撹拌した。反応液は、実施例A-11と同様の操作をして粗製の化合物(32) 310mgを得た。

【0058】(5) 4-p-メチルベンジル-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(33)

化合物(32) 150mgと5-メルカプト-1-カルボキシメチルテトラゾール 52.5mgから、実施例A-10と同様の操作をして、所望の化合物(33) 143mg (77%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.09, 4.69 (2H, ABq, J = 13.8Hz), 4.29, 4.43 (2H, ABq, J = 17.7Hz), 5.27 (2H, s), 5.27, 5.36 (2H, ABq, J = 18.0Hz), 5.30 (1H, d, J = 4.8Hz), 6.05 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.8Hz, J<sub>2</sub> = 8.2Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4Hz), 9.04 (1H, d, J = 7.8Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3425, 1800, 1770, 1733, 1676, 1330, 1134

【0059】実施例A-16: 化合物35

(1) 4-p-クロロベンジル-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-

エニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(34)

化合物(31) 500mgとp-クロロベンジルアルコール 215mgから、実施例A-15(4)と同様の操作をして、化合物(34) 561mg (85%)を得た。

(2) 4-p-クロロベンジル-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)

チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(35)

化合物(34) 200mgと5-メルカプト-1-カルボキシメチルテトラゾール 67.3mgから実施例A-6と同様の操作をして、所望の化合物(35) 182mg (74%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.36 (3H, s), 4.09, 4.73 (2H, ABq, J = 13.8Hz), 4.25, 4.50 (2H, ABq, J = 18.0Hz), 5.28, 5.37 (2H, ABq, J = 18.0Hz), 5.32 (1H, d, J = 4.8Hz), 5.33 (2H, s), 6.07 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.8Hz, J<sub>2</sub> = 7.8Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.1Hz), 9.06 (1H, d, J = 7.8Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3420, 1800, 1770, 1735, 1673, 1329, 1132

【0060】実施例A-17: 化合物37

(1) 4-フェニルアミド-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-1,1-ジオキシド(36)

化合物(31) 500mgとアニリン 0.115mlから、実施例A-15(4)と同様の操作をして、化合物(36) 532mg (89%)を得た。

(2) 4-フェニルアミド-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-1,1-ジオキシド(37)

化合物(36) 300mgと5-メルカプト-1-カルボキシメチルテトラゾール112mgから実施例A-6と同様の操作をして、所望の化合物(37) 321mg (85%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.36 (3H, s), 4.12, 4.65 (2H, ABq, J = 13.8Hz), 4.24, 4.43 (2H, ABq, J = 17.7Hz), 5.24 (1H, d, J = 4.8Hz), 5.29, 5.36 (2H, ABq, J = 18.0Hz), 5.94 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.8Hz, J<sub>2</sub> = 8.1Hz), 7.16 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 7.5Hz, J<sub>2</sub> = 7.5Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.41 (2H, dd, J<sub>1</sub> = 7.5Hz, J<sub>2</sub> = 7.5Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.4Hz), 9.15 (1H, d, J = 8.1Hz), 10.22 (1H, s)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3411, 1797, 1741, 1671, 1330, 1138

【0061】実施例A-18: 化合物40

(1) 4-ジフェニルメチル-7β-(o-メトキシフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-

## 4-カルボキシレート (38)

化合物(5)の塩酸塩 2.0g を窒素ガス気流下、ジクロロメタン 40ml に溶かし、-25度にて、N-メチルモルホリン 4.77ml、o-メトキシ安息香酸 0.73ml 及びトリエチルアミン 0.68ml を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水に取り込み、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、希塩酸水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して、濾液を減圧下にて濃縮して、粗製の化合物(38) 27.98gを得た。

(2) 4-ジフェニルメチル-7β-(o-メトキシフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド (39)

粗製の化合物(38) 2.0g を窒素ガス気流下、ジクロロメタン 80ml に溶かし、氷冷下 80% m-クロロ過安息香酸 1.46g を加え10分間攪拌した。その後室温にて20分間攪拌した。反応液は、実施例A-1(3)と同様の操作をして化合物(39) 1.54g (72%)を得た。

【0062】(3) 4-ジフェニルメチル-7β-(o-メトキシフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド (40)

化合物(39) 300mg と5-メルカプト-1-カルボキシメチルテトラゾール 91mg から実施例A-6と同様の操作をして、所望の化合物(40) 258mg (67%)を得た。  
NMR (DMSO-d6) δ: 3.93 (3H, s), 4.15, 4.50 (2H, ABq, J = 13.8Hz), 4.44, 4.65 (2H, ABq, J = 18.0Hz), 5.28, 5.34 (2H, ABq, J = 18.0Hz), 5.54 (1H, d, J = 4.8Hz), 6.54 (1H, dd, J1 = 4.8Hz, J2 = 10.2Hz), 6.94 (1H, s), 7.10 - 8.05 (14H, m), 9.27 (1H, d, J = 10.2Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3340, 1803, 1730, 1660, 1335, 1136

## 【0063】実施例A-19: 化合物43

(1) 4-p-ジフェニルメチルカルボキシベンジル-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド (41)

化合物(31) 350mg を窒素ガス気流下でジクロロメタン 10ml に溶解し、氷冷下、p-ジフェニルメチルカルボキシベンジルアルコール 307mg 及びWSClHCl 181mg を加え、1時間攪拌した。反応液は、実施例A-8(1)と同様の操作をして、化合物(41) 424mg (69%)を得た。

(2) 4-p-ジフェニルメチルカルボキシベンジル-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド (42)

化合物(41) 350mg と5-メルカプト-1-カルボキシ

メチルテトラゾール 88mg から実施例A-6と同様の操作をして、化合物(42) 378mg (92%)を得た。

【0064】(3) 4-p-カルボキシベンジル-7β-(p-メチルフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド (43)

化合物(42)を、窒素ガス気流下にてジクロロメタン 1.8ml 及びアニソール 0.7ml に溶解した。氷冷下、トリフルオロ酢酸 0.7ml を加え20分間攪拌し、室温とした後25分間攪拌した。反応液は、n-ヘキサン 20ml の中に注ぎ、析出した浮遊物を濾過して除き(?)、残渣をジエチルエーテル 10ml で洗浄し、所望の化合物(43) 225mg (88%)を得た。

NMR (DMSO-d6) δ: 2.36 (3H, s), 4.12, 4.73 (2H, ABq, J = 14.1Hz), 4.27, 4.57 (2H, ABq, J = 18.0Hz), 5.30, 5.39 (2H, ABq, J = 18.3Hz), 5.32 (1H, d, J = 4.8Hz), 5.42 (2H, s), 6.09 (1H, dd, J1 = 4.8Hz, J2 = 8.1Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.1Hz), 9.07 (1H, d, J = 8.1Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3419, 1800, 1730, 1671, 1331, 1136

## 【0065】実施例A-20: 化合物47

(1) 7β-(o-メトキシフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシリックアシッド-1,1-ジオキシド (44)

化合物(39) 581mg を窒素ガス気流下でジクロロメタン 5.4ml 及びアニソール 2.7ml に溶解した。氷冷下、トリフルオロ酢酸 2.7ml を滴下し、そのままの温度で30分間攪拌した。その後、室温下20分間攪拌した。反応液は、減圧下濃縮し、残渣を石油エーテル 40ml に注いだ。析出してきた粉末を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物(44) 348mg (84%)を得た。

(2) 4-p-ジフェニルメチルカルボキシベンジル-7β-(o-メトキシフェニル)アミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド (45)

化合物(44) 300mg を窒素ガス気流下でジクロロメタン 10ml に溶解し、氷冷下、p-ジフェニルメチルカルボキシベンジルアルコール 304mg 及びWSClHCl 153mg を加え、1時間攪拌した。反応液は、実施例A-8(1)と同様の操作をして化合物(45) 424mg (69%)を得た。

【0066】(3) 4-p-ジフェニルメチルカルボキシベンジル-7β-(o-メトキシフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド (46)

化合物(45) 330mg と5-メルカプト-1-カルボキシメチルテトラゾール 81.3mg から実施例A-6と同様の

操作をして化合物(46) 358mg (92%)を得た。

(4) 4-p-カルボキシベンジル-7β-(o-メトキシフェニル)アミド-3-(5-(1-カルボキシメチル)テトラゾール-4-イル)チオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート-1,1-ジオキシド(47)

化合物(46)を、窒素ガス気流下にてジクロロメタン 1.8ml 及びアニソール0.7ml に溶解した。氷冷下、トリフルオロ酢酸 0.7ml を加え、5分間攪拌し、室温とした後50分間攪拌した。反応液は、石油エーテル 20ml の中に注ぎ、析出した浮遊物を濾過し、残査をジエチルエーテル 20ml で洗浄し、所望の化合物(47) 223mg (92%)を得た。

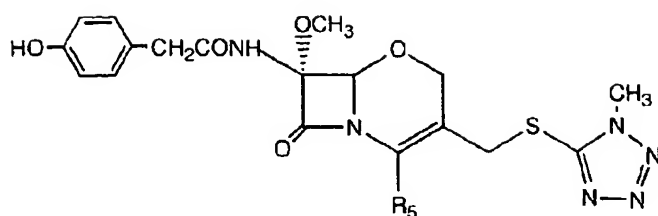
NMR (DMSO-d6) δ : 3.93 (3H, s), 4.13, 4.71 (2H,









ABq, J = 13.8Hz), 4.38, 4.66 (2H, ABq, J = 18.3Hz), 5.29, 5.38 (2H, ABq, J = 18.3Hz), 5.41 (2H, s), 5.49 (1H, d, J = 4.8Hz), 6.48 (1H, d, J1 = 4.8Hz, J2 = 10.5Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.61 (1H, dd, J1 = 1.8Hz, J2 = 7.5Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.99 (1H, dd, J1 = 8.1Hz, J2 = 1.8Hz), 9.23 (1H, d, J = 10.5Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3340, 1801, 1726, 1656, 1335, 1137

【0067】[実施例B]オキサセフェム誘導体  
各実施例化合物の構造を以下の表に示す。

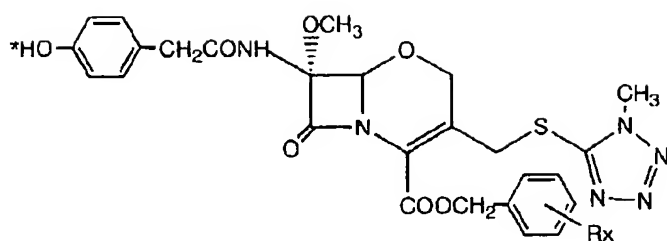
【表1】



実施例番号	R <sub>5</sub>	実施例番号	R <sub>5</sub>
B-1	-COOCHPh <sub>2</sub>	B-7	-COOCH <sub>3</sub>
B-2	-COOPh	B-8	-COOCO <sup>t</sup> Bu
B-3	-COOCH <sub>2</sub> Ph	B-9	-COOCH <sub>2</sub> OCO <sup>t</sup> Bu
B-4	-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	B-10	-COOCH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
B-5	-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPh	B-11	-COOCH <sub>2</sub> - 
B-6	-COOCH <sub>2</sub> - 		
B-12	-CONHCH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	B-19	-CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Ph
B-13	-CONHCH <sub>2</sub> Ph	B-20	-CONEt <sub>2</sub>
B-14	-CONHCH <sub>2</sub> - 	B-21	-CON 
B-15	-CONHCH <sub>2</sub> - 	B-22	-CON 
B-16	-CONHCHPh <sub>2</sub>	B-23	-CON 
B-17	-CONHCH(CH <sub>3</sub> )Ph		
B-18	-CONH <sup>t</sup> Bu		
B-24	-COEt	B-26	-COPh
B-25	-CO- 	B-27	-CO <sup>t</sup> Bu

【0068】

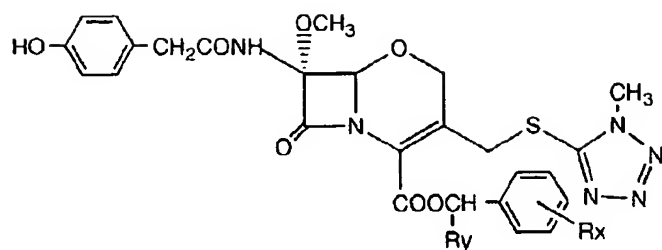
【表2】



実施例番号	Rx	実施例番号	Rx
(パラ位)			
B-28	-F	B-33	-COOH
B-29	-CH <sub>3</sub>	B-34	-COOCH <sub>3</sub>
B-30	-OCH <sub>3</sub>	B-35	-Ph
B-31	-CN	B-36	-tBu
B-32	-NO <sub>2</sub>		
-----			
(メタ位)			
B-37	-OH	B-44	-NO <sub>2</sub>
B-38	-CH <sub>3</sub>	B-45	-CF <sub>3</sub>
B-39	-OCH <sub>3</sub>	B-46	-Br
B-40	-Cl	B-47	-COOH
B-41	-Cl (*Ac)	B-48	-COOCH <sub>3</sub>
B-42	-CN	B-49	2,4-CH <sub>3</sub>
B-43	-CH <sub>2</sub> OH		
-----			
(オルト位)			
B-50	-CH <sub>3</sub>	B-53	-NO <sub>2</sub>
B-51	-Cl	B-54	-I
B-52	-Br		

【0069】

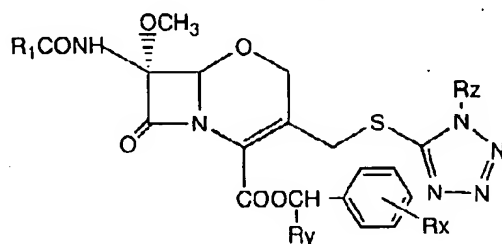
【表3】



実施例番号	Ry	Rx
B-55	-COOCH <sub>3</sub>	-H
B-56	-COOCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-H
B-57	-COOCH <sub>2</sub> Ph	-H
B-58	-COOH	-H
B-59	-CH <sub>3</sub>	3-Cl
B-60	-CN	-H

【0070】

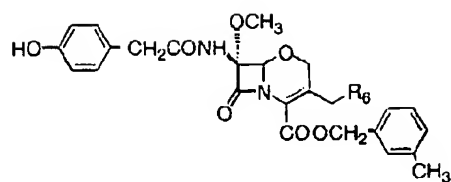
【表4】



実施例番号	Ry	Rx	R <sub>1</sub>	Rz
B-61	-COOCH <sub>3</sub>	-H	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
B-62	-COOCH <sub>3</sub>	-H	"	"
B-63	-COOCH <sub>3</sub>	3-Cl	"	"
B-64	-CH <sub>3</sub>	3-Cl	"	"
B-65	-CH <sub>3</sub>	3-Cl		"
B-66	-CH <sub>3</sub>	3-Cl	"	-CH <sub>2</sub> COOH
B-67	-COOCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-COOCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		-CH <sub>3</sub>
B-68	-COOH	4-COOH	"	"

【0071】

【表5】

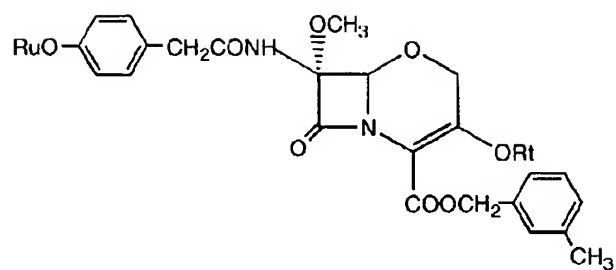


実施例番号	R <sub>6</sub>	実施例番号	R <sub>6</sub>
B-69	H	B-78	
B-70	Cl	B-79	
B-71	I	B-80	
B-72		B-81	
B-73		B-82	
B-74		B-83	
B-75		B-84	
B-76		B-85	
B-77		B-86	
		B-87	

【0072】

【表6】

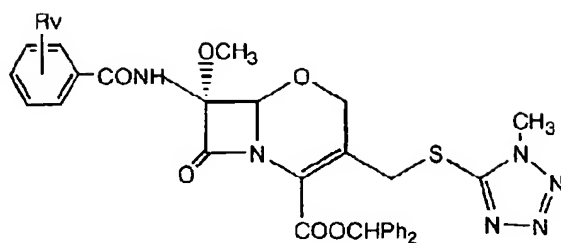




実施例番号.	Rt	Ru
B-88	-H	CH <sub>3</sub> CO-
B-89	-H	CCl <sub>3</sub> CO-
B-90	-H	H-
B-91	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H-
B-92	-CH <sub>3</sub>	H-
B-93	-COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO-

【0073】

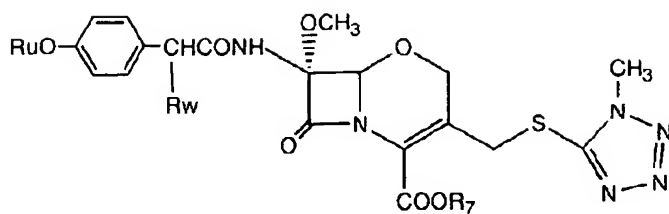
【表7】

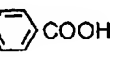
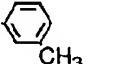
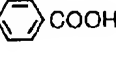


実施例番号	Rv	実施例番号	Rv
(パラ位)			
B-94	-CH <sub>3</sub>	B-99	-Cl
B-95	-OCH <sub>3</sub>	B-100	-Br
B-96	-CF <sub>3</sub>	B-101	-I
B-97	-CN	B-102	-COOCH <sub>3</sub>
B-98	-NO <sub>2</sub>		
(メタ位)			
B-103	-CH <sub>3</sub>	B-106	-Cl
B-104	-OCH <sub>3</sub>	B-107	-Br
B-105	-CF <sub>3</sub>		
(オルト位)			
B-108	-CH <sub>3</sub>	B-112	-F
B-109	-OCH <sub>3</sub>	B-113	-Cl
B-110	-NO <sub>2</sub>	B-114	-Br
B-111	-COOCH <sub>3</sub>	B-115	-I

【0074】

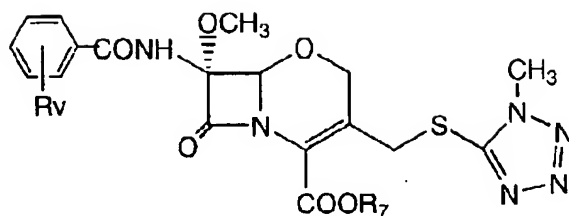
【表8】



実施例番号	R <sub>w</sub>	R <sub>u</sub>	R <sub>7</sub>
B-116	-OH	H-	-CHPh <sub>2</sub>
B-117	-OCH <sub>3</sub>	H-	"
B-118	-OCH <sub>3</sub>	H-	-CH <sub>2</sub> -  -COOH
B-119	-Cl	H-	-CHPh <sub>2</sub>
B-120	-Br	H-	"
B-121	-COOH	H-	-CH <sub>2</sub> -  -CH <sub>3</sub>
B-122	-N <sub>3</sub>	H-	-CHPh <sub>2</sub>
B-123	=O	H-	"
B-124	=O	H-	-CH <sub>2</sub> -  -COOH

【0075】

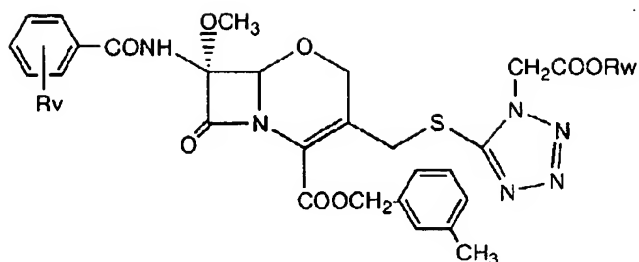
【表9】



実施例番号	R <sub>v</sub>	R <sub>7</sub>
B-125	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CHPh <sub>2</sub>
B-126	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-127	2-OCH<CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-128	2-OCH <sub>2</sub> CH<CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-129	2-OCF <sub>3</sub>	"
B-130	2-OCOCH <sub>3</sub>	"
B-131	2-OPh	"
B-132	2,3-OCH <sub>3</sub>	"
B-133	2,5-OCH <sub>3</sub>	"
B-134	2-OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	"
B-135	2-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
B-136	2-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
B-137	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-138	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-139	2-OCH<CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-146	2-OCH <sub>2</sub> CH<CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-141	2-OCF <sub>3</sub>	"
B-142	2-OCOCH <sub>3</sub>	"
B-143	2-OPh	"
B-144	2,3-OCH <sub>3</sub>	"
B-145	2,5-OCH <sub>3</sub>	"

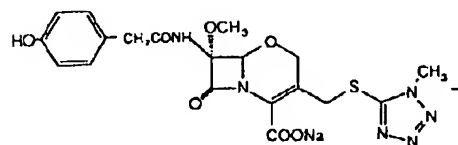
【0076】

【表10】



実施例番号	R <sub>v</sub>	R <sub>w</sub>
B-146	2-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
B-147	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-148	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub>	"
B-149	2-OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	"
B-150	2-SCH <sub>3</sub>	"
B-151	4-CH <sub>3</sub>	"
<hr/>		
B-152	2-OCH <sub>3</sub>	-H
B-153	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"
B-154	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub>	"
B-155	2-OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	"
B-156	2-SCH <sub>3</sub>	"

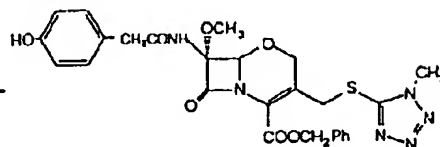
【0077】上記実施例化合物Bについて、その製造例を示す。



上記ナトリウム塩 (530mg, 1mmol) のDMF (2.65ml) 溶液に臭化ベンジル (0.13ml, 1.1mmol) を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ込み酢酸エチル

#### 実施例B-3

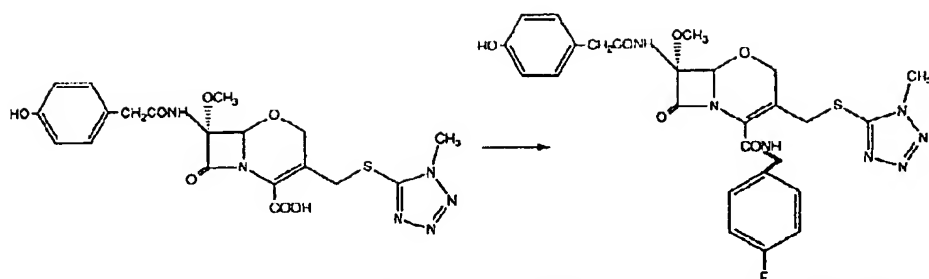
【化9】



で抽出して、目的化合物 (600mg, 収率100%) を得た。

#### 【0078】実施例B-14

【化10】

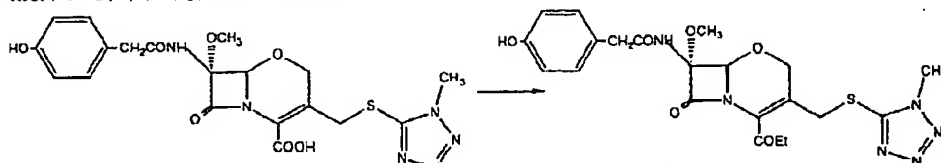


上記カルボン酸 (191mg, 0.4mmol) のTHF (1ml) 溶液に、氷冷下<sup>t</sup>BuCOCl (59 $\mu$ l, 0.48mmol)、トリエチルアミン (56 $\mu$ l, 0.4mmol) を加え、同温度にて1時間撹拌した。次いで、N-メチルモルホリン (44 $\mu$ l, 0.4mmol)、p-フロロベンジルアミン (46 $\mu$ l, 0.4mmol) を加え、2.5時間撹拌した。反応混合物を希塩酸中に注ぎ込

み酢酸エチルで抽出した後、炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄した。粗製物はシリカゲルクロマトで精製して、目的化合物 (96mg, 収率41%) を得た。

【0079】実施例B-24

【化11】

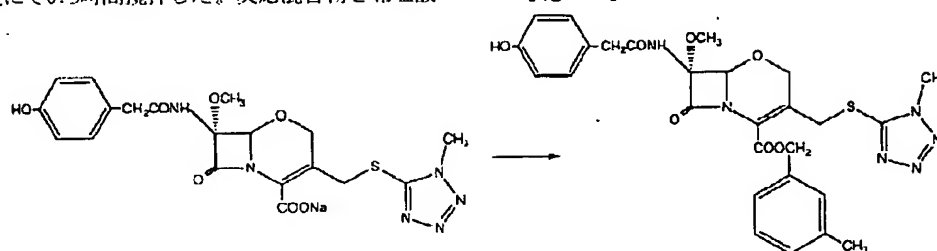


上記カルボン酸 (191mg, 0.4mmol) のTHF (2ml) 溶液に、氷冷下<sup>t</sup>BuCOCl (59 $\mu$ l, 0.48mmol)、トリエチルアミン (56 $\mu$ l, 0.4mmol) を加え、同温度にて1時間撹拌した。次いで、-55℃にてヨウ化第一銅 (76.2mg, 0.4mmol)、2M/L EtMgCl/THF (0.2ml, 0.4mmol) 溶液を加え、同温度にて0.5時間撹拌した。反応混合物を希塩酸

中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した後、炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄した。粗製物はシリカゲルクロマトで精製して、目的化合物 (8mg, 収率4%) を得た。

【0080】実施例B-38

【化12】

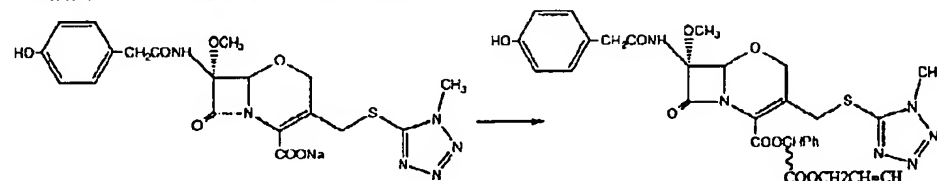


上記ナトリウム塩 (212mg, 0.4mmol) のDMF (1.0ml) 溶液に $\alpha$ -ブロム-m-キシレン (59.4 $\mu$ l, 0.44mmol) を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ込み酢酸エチルで抽出して、目的化合物 (216mg, 収率93

%) を得た。

【0081】実施例B-56

【化13】



上記ナトリウム塩 (249mg, 0.47mmol) のDMF (1.0ml) 溶液に $\alpha$ -臭化フェニル酢酸アリールエステル (200mg, 0.71mmol) を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。粗製物をシリカゲルクロマトにより精製して目的化合物 (293mg, 収率96%) を得た。

【0082】実施例B-71

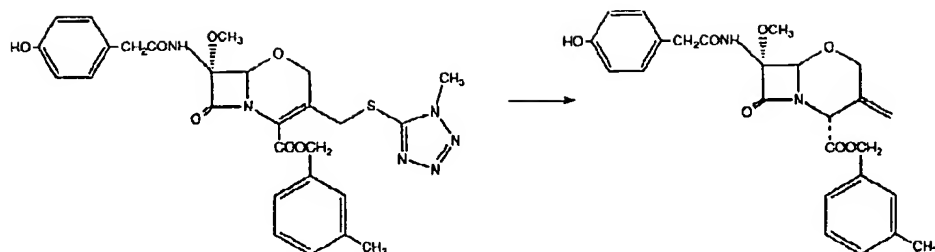
実施例157で得られた4-カルボン酸体を原料に用いて、光延反応で4-エステル体とし、次いで7位を修飾して目的化合物を得た。

実施例B-72

実施例B-71で得られたアリールエステルをパラジウム法にて切断して目的化合物を得た。

【0083】実施例B-76

## 【化14】

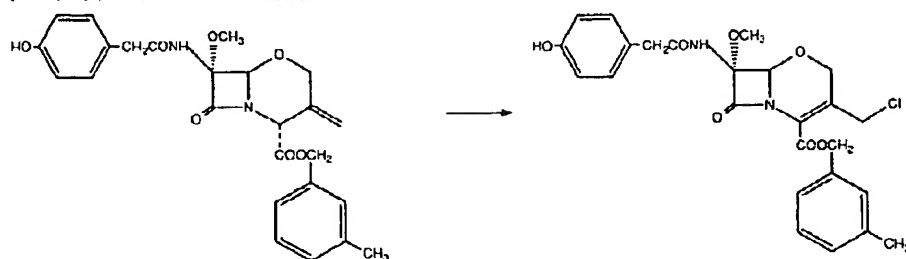


実施例B-38化合物(20g, 30mmol)の塩化メチレン(210ml)/酢酸(105ml)混合溶液にマグネシウム(5.83g, 240mmol)を30-35℃にて3時間かけて加え、更に同温度にて1時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ込み塩化メチレンで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、シリカゲルクロマトにて精製して上記エ

キシメチレン(6.57g, 収率47%)を得た。副生物として3-メチル(実施例B-75, 4.53g, 収率32.4%)を得た。

【0084】

【化15】

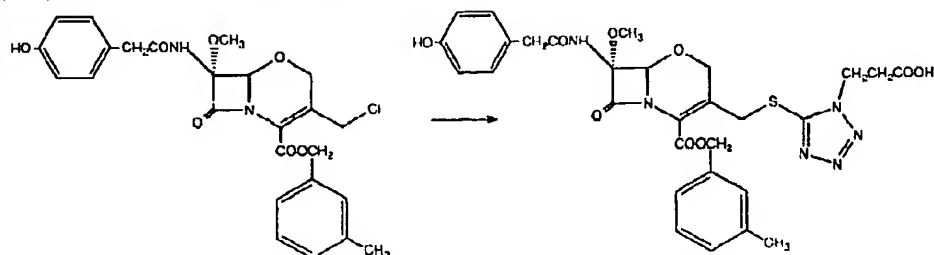


該エキシメチレン(3.03g, 6.5mmol)の塩化メチレン(30ml)溶液にピリジン(0.79ml, 9.75mmol)、トリクロロアセチルクロライド(1.09ml, 9.75mmol)を氷冷下加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応混合物を希塩酸に注ぎ込み塩化メチレンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。得られたトリクロロアセチル体(4.44g)の塩化メチレン(40ml)溶液に-30℃冷却下、塩素の四塩化炭素溶液(1.17M/L, 8.33ml, 9.75mmol)を加え、白熱球ランプ(300W)で同温度にて0.5時間照射した。反応液にシクロペンテン(0.343ml, 3.9mmol)を加

え、更に5分照射して過剰の塩素を除いた。次いでピペリジン(0.84ml, 9.75mmol)を加え10℃、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。得られたトリクロロアセチルクロルメチル体のアセトニトリル(67.4ml)溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液(682mg, 8.13mmol/30ml)を加え室温にて1時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、目的化合物(3.55g, 収率100%)を得た。

【0085】実施例B-89

【化16】

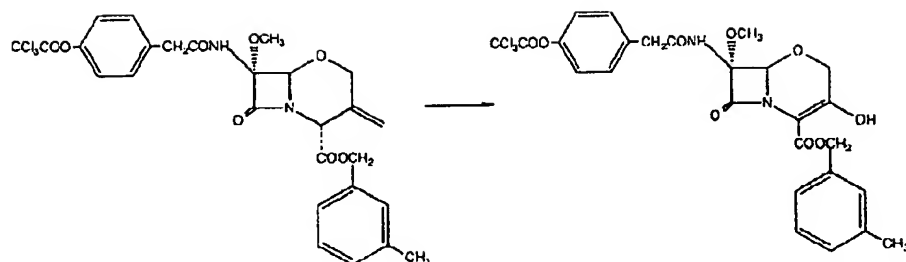


実施例B-76化合物(150mg, 0.3mmol)のアセトニトリル(1.5ml)溶液に5-メルカプト-テトラゾール1-酢酸(63mg, 0.36mmol)、ハニッヒ塩基(Hunig base)10.5μl, 0.6mmol)を氷冷下加え0.5時間撹拌した。反応混合物を希塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、シリカゲル

クロマトにて精製して目的物(93mg, 収率48%)を得た。

【0086】実施例B-95

【化17】

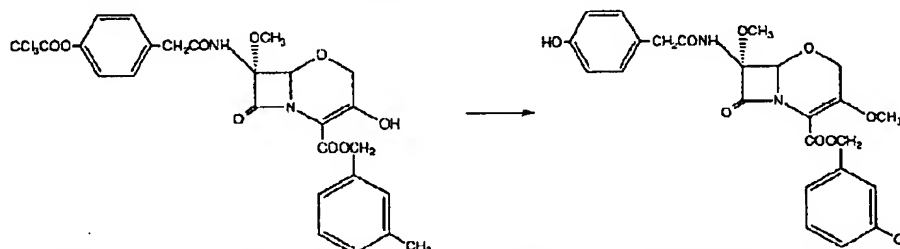


トリクロルアセチル-エキソメチレン (3.14g, 5mmol) の塩化メチレン (62.8ml)、メタノール (31.4ml) 溶液に  $-60^{\circ}\text{C}$  冷却下、攪拌しながらオゾンガスを通じた。反応液が着色した時点で通入を止め窒素ガスで過剰のオゾンを除き、ジメチルスルフィド (3.67ml, 50mmol) を加え

室温にて2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み塩化メチレン抽出して目的化合物 (3.13g, 収率100%) を得た。

【0087】実施例B-98

【化18】

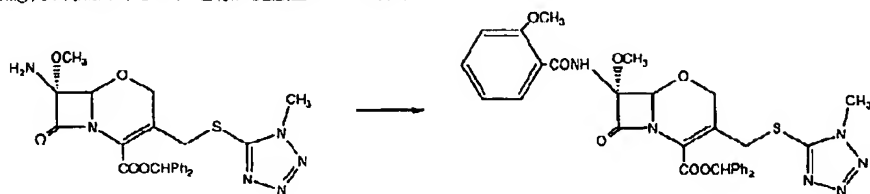


実施例B-95化合物 (307mg, 0.5mmol) の塩化メチレン (3ml) とメタノール (0.8ml) 混合溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (2M/L n-ヘキサン溶液0.5ml, 1mmol) を加え室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮した後、アセトニトリル (3ml) にて溶解して炭酸水素ナトリウム水溶液 (63mg, 0.75mmol/1ml) を加え室温にて1時間

攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトで精製して目的化合物 (136mg, 収率56.4%) を得た。

【0088】実施例B-115

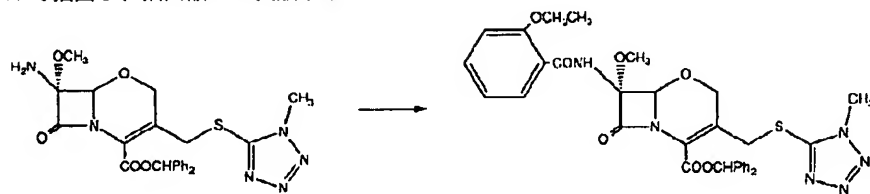
【化19】



7-メトキシアミン (5.08g, 10mmol) の塩化メチレン (100ml) 溶液に氷冷下、ピリジン (1.62ml, 20mmol)、2-メトキシベンゾイルクロライド (2.01ml, 15mmol) を加え同温度にて2時間攪拌した。反応混合物を希塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、抽出液を1%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルクロマトで精製して目的化合物 (4.49g, 収率70%) を得た。

【0089】実施例B-131

【化20】



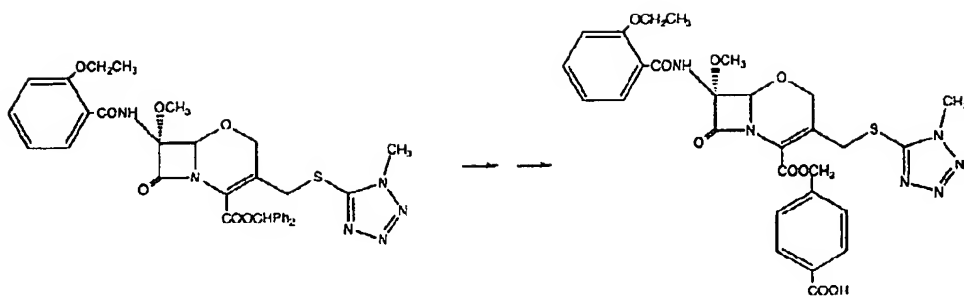
2-エトキシ安息香酸 (2.26ml, 15mmol) の塩化メチレン (80ml) 溶液に触媒量のDMFとオギザリクロライド (1.31ml, 15mmol) を室温で加え3時間攪拌した。次いで氷冷下、ピリジン (2.43ml, 30mmol)、7-メトキシアミン (5.08g, 10mmol) を加え、同温度で2時間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を希塩酸に注ぎ込み塩化メチレン

で抽出し、抽出液を1%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルクロマトにて精製して目的化合物 (4.28g, 収率65%) を得た。

【0090】実施例B-142

【化21】



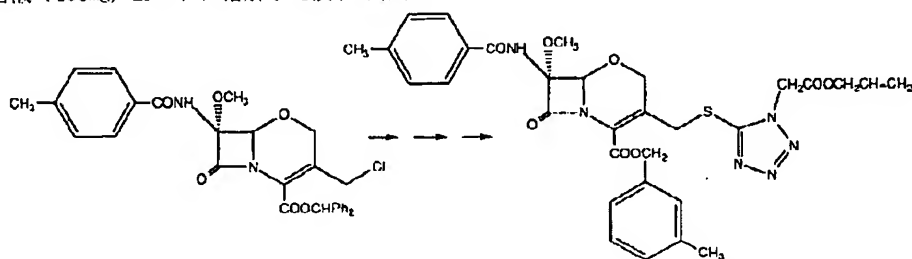


無水塩化アルミニウム (4.43g, 33.3mmol) のアニソール (128ml) 溶液に、 $-25^{\circ}\text{C}$  にて実施例 B-131 化合物 (4.28g, 6.51mmol) の塩化メチレン (20ml) 溶液を加え、 $-15^{\circ}\text{C}$  ~  $-20^{\circ}\text{C}$  で1時間撹拌した。反応混合物を希塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて目的化合物を水に転溶させ、次いで  $\text{pH}=3.5$  にて酢酸エチルで抽出した。得られた4-カルボン酸体 (2.91g, 収率91%) の内 0.983g (2mmol) を炭酸水素ナトリウム水溶液 (168mg/25ml) に溶解した後、凍結乾

燥してそのナトリウム塩 (1.05g, 収率80%) を得た。4-ブロモメチル安息香酸 (258mg, 1.2mmol) のDMI (1ml) 溶液にBSA (297 $\mu\text{l}$ , 1.2mmol) を加え室温で4日放置した。この溶液に上記のナトリウム塩を加え16時間放置した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトにて精製して目的化合物 (480mg, 収率38.4%) を得た。

#### 【0091】実施例 B-157

##### 【化22】

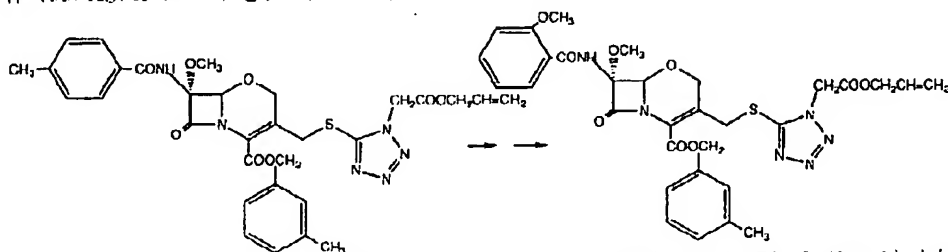


3-クロロメチル体 (27.35g, 50mmol)、5-メルカプト-テトラゾール-1-プロピオン酸 (8.81g, 55mmol) のアセトニトリル (205ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (15.33ml, 110mmol) を滴下して、同温度にて1時間撹拌した。反応混合物を希塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、3-テトラゾールチオメチル体 (38.69g, 収率100%) を得た。同物質を塩化メチレン (235ml) に溶解させアリルアルコール (5.14ml, 75mmol)、フェニルホスホラスジクロリド (10.68ml, 71.5mmol) を加え、 $-40^{\circ}\text{C}$  ~  $-50^{\circ}\text{C}$  にてN-メチルモルホリン (15.72ml, 143mmol) を滴下した。同温度にて2時間撹拌後、水に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄して、目的化合物に対応する4-カルボン酸のBHエステル体 (36.41g, 収率100%) を得た。このBHエステル体 (35.41g, 48.7mmol) をフェノール (91.6

g) に溶解し、 $45^{\circ}\text{C}$  にてギ酸 (9.25ml, 244mmol) を加え同温度にて4.5時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで洗浄した。該炭酸水素ナトリウム水溶液を  $\text{pH}=4.5$  にした後、酢酸エチルで抽出して4-カルボン酸体 (12.8g, 収率48.3%) を得た。同物質 (16.33g, 30mmol) を炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.52g/30ml) に溶解させ、凍結乾燥してナトリウム塩 (16.28g) を得た。同物質をDMF (83ml) に溶解させ $\alpha$ -ブロモ-m-キシレン (5.27g, 39mmol) を加え室温にて16時放置した。反応混合物を希炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み酢酸エチルで洗浄し、シリカゲルクロマトで精製して目的化合物 (12.0g, 収率61.5%) を得た。

#### 【0092】実施例 B-152

##### 【化23】



実施例 B-157 化合物 (1.43g, 2.2mmol) の塩化メチレン (14.5ml) 溶液に、氷冷下ピリジン (0.32ml, 3.9mmol)

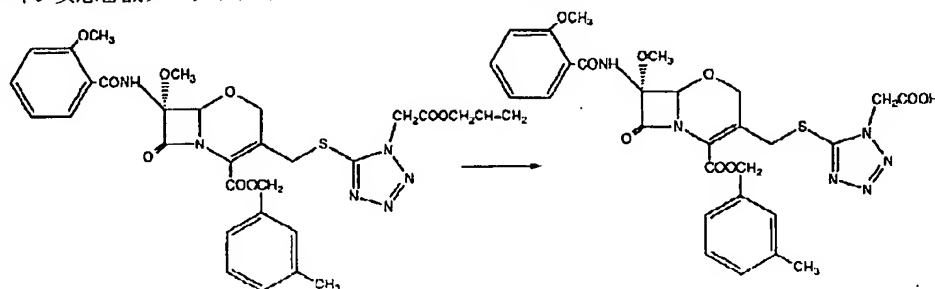
mol)、五塩化リン (0.76g, 3.48mmol) を加え、室温にて3時間撹拌した。次いで、 $-25^{\circ}\text{C}$  ~  $-35^{\circ}\text{C}$  に冷却したメタ

ノール (16.5ml) 中に反応物質を滴下した後、氷冷下3時間撹拌した。ジエチルアミン (1.4ml) を $-25\sim-35^{\circ}\text{C}$ で滴下した後、水に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。濃縮して得られた7-アミノ体 (1.45g) を再び塩化メチレン (14.5ml) に溶解、氷冷下ピリジン (0.35ml, 4.4mmol)、2-メトキシ安息香酸クロライド (0.3ml, 2.2mmol)

を加え同温度にて2時間撹拌した。反応混合物を希塩酸に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、抽出液を希炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルクロマトで精製して目的化合物 (0.86g, 収率59%) を得た。

【0093】実施例B-158

【化24】



実施例B-152化合物 (0.80g, 1.2mmol) を脱気した酢酸エチルに溶解させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (69mg, 0.06mmol)、トリフェニルホスフィン (32mg, 0.12mmol) を加え室温にて10分撹拌後、ピロリジン (0.102ml, 1.22mmol) を加え同温度にて30分撹拌した。反応混合物を水に注ぎ込み酢酸エチルで抽出

し、希炭酸水素ナトリウム水溶液に目的化合物を転溶した。該液を $\text{pH}=3.4$ にて調整した後、再度酢酸エチルで抽出して、目的化合物 (0.65g, 収率86.7%) を得た。

【0094】上記実施例B化合物の物理データを以下の表に示す。

【表11】

実施例	I R ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		H <sup>1</sup> -NMR ( $\delta$ )
B-2	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 1780, 1730, 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.47(s, 3H), 3.57(s, 2H), 3.85(s, 3H), 4.22, 4.33 (ABq, J=17.0Hz, 2H), 4.54, 4.70 (ABq, J=19.5Hz, 2H), 5.10(s, 1H), 6.55-7.50(m, 11H)
B-3		CDCl <sub>3</sub>	3.45(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.87(s, 3H), 4.23(s, 2H), 4.47, 4.64 (ABq, J=17.5Hz, 2H), 5.01(s, 1H), 5.30(s, 2H), 6.23(br, 1H), 6.73, 7.07 (ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.30-7.50(m, 5H)
B-4	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 1780, 1710, 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.04(t, J=7.0Hz, 3H), 3.48(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.87(s, 3H), 4.18(s, 2H), 4.40-4.60(m, 2H), 4.40, 4.61 (ABq, J=19.5Hz, 2H), 5.00(s, 1H), 6.57(s, 1H) Å@ 6.72, 7.06 (ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.20-7.40(m, 6H)
B-5	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 1780, 1720, 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.43(s, 3H), 3.54(s, 2H), 3.78(s, 3H), 4.25(m, 4H), 4.45, 4.63 (ABq, J=35.0Hz, 2H), 4.60(m, 2H), 5.00(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.72, 7.05 (ABq, J=8.5Hz, 4H), 6.85-7.35(m, 6H)
B-6		CD <sub>3</sub> OD	3.47(s, 3H), 3.54(s, 2H), 3.93(s, 3H), 4.22, 4.33 (ABq, J=13.0Hz, 2H), 4.58, 4.63 (ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.05(s, 1H), 5.26, 5.39 (ABq, J=13.5Hz, 2H), 6.78, 7.12 (ABq, J=9.0Hz, 4H), 7.30-7.60(m, 4H)
B-7	CHCl <sub>3</sub> 3400, 1780, 1720, 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.48(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.26(s, 2H), 4.48, 4.64 (ABq, J=18.5Hz, 2H), 5.03(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.72, 7.07 (ABq, J=9.0Hz, 4H)
B-8		CDCl <sub>3</sub>	1.28(s, 9H), 3.48(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.92(s, 3H), 4.23(s, 2H), 4.49, 4.77 (ABq, J=29.5Hz, 2H), 5.04(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.75, 7.08 (ABq, J=8.5Hz, 4H), 7.30(s, 1H)
B-9	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 1785, 1750, 1690	CDCl <sub>3</sub>	1.22(s, 9H), 3.45(s, 3H), 3.55(s, 2H), 3.91(s, 3H), 4.23(s, 2H), 4.49, 4.66 (ABq, J=19.5Hz, 2H), 5.02(s, 1H), 5.87(s, 1H), 5.85, 5.97 (ABq, J=4.5Hz, 2H), 6.73, 7.07 (ABq, J=8.5Hz, 4H)
B-10	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 1780, 1730, 1690	CDCl <sub>3</sub>	2.14(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.55(s, 2H), 3.49(s, 3H), 4.22, 4.27 (ABq, J=16.0Hz, 2H), 4.49, 4.66 (ABq, J=19.5Hz, 2H), 5.01(s, 1H), 5.84, 5.96 (ABq, J=6.0Hz, 2H), 6.35(br, 1H), 6.40(s, 1H), 6.74, 7.08 (ABq, J=8.0Hz, 4H)
B-11	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 1780, 1705, 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s, 3H), 3.55(s, 2H), 3.78(s, 3H), 4.22(s, 2H), 4.46, 4.64 (ABq, J=20.0Hz, 2H), 5.01(s, 1H), 5.46(s, 2H), 6.18(br, 1H), 6.40(s, 1H), 6.73, 7.07 (ABq, J=8.5Hz, 4H), 7.46-7.91(m, 7H)
B-12	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 3300, 1750, 1690, 1670	CDCl <sub>3</sub>	3.50(s, 3H), 3.57(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.10(d, J=4.7Hz, 2H), 4.21, 4.38 (ABq, J=13.5Hz, 2H), 4.53, 4.67 (ABq, J=18.5Hz, 2H), 4.94(s, 1H), 6.43(s, 1H), 6.75, 7.07 (ABq, J=8.5Hz, 4H), 8.63(t, J=4.7Hz, 1H)
B-13	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 3300, 1760, 1690, 1660	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s, 3H), 3.57(s, 2H), 3.88(s, 3H), 4.23, 4.40 (ABq, J=12.5Hz, 2H), 4.52(d, J=5.5Hz, 2H), 4.54, 4.68 (ABq, J=18.0Hz, 2H), 4.94(s, 1H), 6.28(s, 1H), 6.76, 7.08 (ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.25-7.40(m, 6H), 8.44(t, J=5.5Hz, 1H)

【0095】

【表12】

実施例	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )
B-14	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 3300, 1750, 1690 1660	CDCl <sub>3</sub>	3.47(s, 3H), 3.57(s, 2H), 3.89(s, 3H), 4.25, 4.36(ABq, J=13.5Hz, 2H), 4.49(d, J=5.7Hz, 2H), 4.58 4.66(ABq, J=13.0Hz, 2H), 4.93(s, 1H), 6.32(s, 1H) 6.75, 7.07(ABq, J=8.0Hz, 4H), 6.99, 7.28(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.35(s, 1H), 8.48(t, J=5.7Hz, 1H)
B-15	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 3280, 1750, 1680 1660	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s, 3H), 3.57(s, 2H), 4.11(s, 3H), 4.25, 4.34(ABq, J=13.0Hz, 2H), 4.48(d, J=6.1Hz, 2H), 4.55 4.67(ABq, J=18.0Hz, 2H), 4.93(s, 1H), 6.36(s, 1H) 6.50(br, 1H), 6.70-7.35(m, 8H), 8.55(br, 1H)
B-16	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 3275, 1755, 1680 1660	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s, 3H), 3.58(s, 2H), 3.87(s, 3H), 4.22, 4.34(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.55, 4.69(ABq, J=18.5Hz 2H), 4.82(s, 1H), 6.28(d, J=5.6Hz, 1H), 6.78, 7.09 (ABq, J=6.0Hz, 4H), 7.20-7.50(m, 12.0H), 8.83 (d, J=5.6Hz, 1H)
B-17	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 3280, 1755, 1690 1660	CDCl <sub>3</sub>	1.52(d, J=6.6Hz, 3H), 3.49(s, 3H), 3.57(s, 2H), 3.84(s, 3H), 4.24(s, 4H), 4.56, 4.61(ABq, J=19.5Hz, 2H) 4.94(s, 1H), 5.11(m, 1H), 6.37(s, 1H), 6.45(br, 1H) 6.76, 7.07(ABq, J=8.5Hz, 4H), 7.20-7.45(m, 5H)
B-18	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 3300, 1750, 1680 1650	CDCl <sub>3</sub>	1.40(s, 9H), 3.48(s, 3H), 3.58(s, 2H), 3.92(s, 3H) 4.19, 4.37(ABq, J=13.5Hz, 2H), 4.50, 4.64(ABq, J=20.0Hz, 2H), 4.90(s, 1H), 6.26(s, 1H), 6.78, 7.10(ABq, J=8.5Hz, 4H), 7.88(br, 1H)
B-19	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 1780, 1690, 1640	CDCl <sub>3</sub>	2.98, 3.03(m, 3H), 3.34, 3.45(m, 3H), 3.56(s, 2H) 3.85, 3.88(m, 3H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.40, 4.44(m, 2H), 4.54, 4.67(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.81, 4.83 (m, 1H), 6.50-7.50(m, 11H)
B-20	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 1780, 1690, 1630	CDCl <sub>3</sub>	1.10-1.40(m, 6H), 3.40-3.60(m, 8H), 3.90-4.00(m, 5H), 4.42(s, 2H), 4.78(s, 1H), 5.15-5.22(m 1H), 6.51-6.60(m, 1H), 6.70-7.20(m, 4H)
B-21	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 3300, 1780, 1690 1635	CDCl <sub>3</sub>	3.48(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.50-4.00 (m, 8H), 3.91, 4.11(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.77(s, 1H), 6.45(s, 1H), 6.85(br, 1H) 6.73, 7.07(ABq, J=6.5Hz, 4H)
B-22	CHCl <sub>3</sub> 3590, 3400, 1780, 1690, 1620	CDCl <sub>3</sub>	1.80-2.10(br, 4H), 3.44(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.4 0-3.70(br, 4H), 3.89, 4.28(ABq, J=16.5Hz, 2H), 4.44(s, 2H), 4.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.75, 7.07(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.35(br, 1H)
B-23	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 1780, 1740, 1690 1640	CDCl <sub>3</sub>	2.05-2.40(m, 4H), 3.44(m, 3H), 3.50(m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.72(m, 3H), 3.90(m, 3H), 3.70-4.00(m 2H), 4.56(m, 3H), 5.07(m, 1H), 6.70-7.10(m, 6H)
B-24	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 1775, 1690, 1600	CDCl <sub>3</sub>	1.23(m, 3H), 2.60-3.25(m, 2H), 3.50(s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.90(s, 3H), 4.08(s, 2H), 4.47, 4.68(ABq, J=17.0Hz, 2H), 5.05(s, 1H), 6.39(s, 1H), 6.74 7.09(ABq, J=8.0Hz, 4H)
B-25	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 1780, 1690, 1600	CDCl <sub>3</sub>	1.24-1.38(m, 6H), 3.50(s, 3H), 3.50, 3.67(ABq, J=16.0Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.94(s, 2H), 4.44 4.55(ABq, J=15.5Hz, 2H), 5.11-5.20(m, 2H) 5.30(s, 1H), 5.90-6.10(m, 1H), 6.61, 7.00(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.10(br, 1H), 7.49(br, 1H)
B-26	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 1790, 1690, 1665	CDCl <sub>3</sub>	3.35(s, 3H), 3.53(d, J=4.5Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 4.01 4.17(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.60, 4.68(ABq, J=17.0Hz, 2H) 5.23(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.69, 7.05 (ABq, J=11.5Hz, 4H), 7.40-7.60(m, 6H)
B-27	CHCl <sub>3</sub> 3580, 3400, 1780, 1730, 1700	CDCl <sub>3</sub>	1.24-1.30(m, 9H), 3.46(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.90(s, 3H), 4.2 4(s, 2H), 4.51, 4.74(ABq, J=19.0Hz, 2H) 5.04(s, 1H), 5.56(s, 1H), 6.73, 7.07(ABq, J=8.0Hz 4H)

【0096】

【表13】

実施例	I R ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )
B-28	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,1785,1620,1690	CDCl <sub>3</sub>	3.45(s,3H),3.55(s,2H),3.88(s,3H),4.23(s,2H) 4.47,4.64(ABq,J=20.0Hz,2H),5.00(s,1H),5.22 5.28(ABq,J=13.0Hz,2H),6.20(s,1H),6.3(s,1H) 6.74,7.06(ABq,J=9.0Hz,4H),7.00-7.50(s,4H)
B-29	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1710,1690	CDCl <sub>3</sub>	2.34(s,3H),3.45(s,3H),3.55(s,2H),3.66(s,3H) 4.22(s,2H),4.45,4.62(ABq,J=19.0Hz,2H) 5.00(s,1H),5.25(s,2H),6.53(s,1H),6.58(br,1H) 6.72,7.06(ABq,J=9.0Hz,4H),7.15,7.32(ABq,J=8.0Hz,4H)
B-30	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,2840,1780,1715 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s,3H),3.56(s,2H),3.81(s,3H),3.87(s,3H) 4.23(s,2H),4.47,4.65(ABq,J=19.0Hz,2H) 5.01(s,1H),5.26,5.29(ABq,J=13.5Hz,2H),6.23(br,1H),6. 40(s,1H),6.73,7.07(ABq,J=8.0Hz,4H) 6.80-7.40(m,4H)
B-31	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,2220,1780,1720 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.45(s,3H),3.56(s,2H),3.89(s,3H),4.18,4.31(ABq J=14.0Hz,2H),4.51,4.64(ABq,J=18.0Hz,2H),5.01(s,1H), 5.26,5.39(ABq,J=12.5Hz,2H),6.48(s,1H) 6.05(br,1H),6.74,7.07(ABq,J=7.5Hz,4H),7.64,7.58 (ABq,J=8.0Hz,4H)
B-32	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,1790,1720,1690 1510,1350	CDCl <sub>3</sub>	3.47(s,3H),3.57(s,2H),3.91(s,3H),4.22,4.30(ABq J=11.0Hz,2H),5.02(s,1H),4.62,4.69(ABq,J=21.0Hz,2H), 5.93(s,1H),5.30,5.46(ABq,J=14.5Hz 2H),6.25(s,1H),6.76,7.10(ABq,J=8.5Hz,4H),7.65 8.22(ABq,J=9.0Hz,4H)
B-33	KBr 1785,1720,1615	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD	3.44(s,3H),3.54(s,2H),3.93(s,3H),4.27(s,2H) 4.56,4.62(ABq,J=20.0Hz,2H),5.35(s,1H),6.78 7.12(ABq,J=8.5Hz,4H),7.53,8.04(ABq,J=8.0Hz 4H)
B-34	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1710	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s,3H),3.56(s,2H),3.88(s,3H),3.92(s,3H) 4.22,4.27(ABq,J=13.5Hz,2H),4.49,4.65(ABq,J= 19.0Hz,2H),5.02(s,1H),5.30,5.38(ABq,J=15.5Hz 2H),6.45(br,1H),6.49(s,1H),6.74,7.07(ABq,J=8.5Hz,4H ,7.51,8.02(ABq,J=8.5Hz,4H)
B-35	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,1780,1700	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s,3H),3.55(s,2H),3.86(s,3H),4.16,4.22(ABq J=14.0Hz,2H),4.45,4.65(ABq,J=19.0Hz,2H),5.01(s,1H), 5.23,5.31(ABq,J=13.0Hz,2H),6.15(br,1H) 6.39(s,1H),6.73,7.07(ABq,J=8.0Hz,4H),7.30-7.70 (m,9H)
B-36	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,1785,1700	CDCl <sub>3</sub>	1.31(s,9H),3.48(s,3H),3.58(s,2H),3.87(s,3H) 4.20,4.26(ABq,J=13.5Hz,2H),4.46,4.61(ABq,J= 19.0Hz,2H),5.00(s,1H),5.27,5.29(ABq,J=12.0Hz 2H),6.35(br,1H),6.39(s,1H),6.74,7.07(ABq,J=8.5Hz,4H ,7.38(s,4H)
B-37	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1700	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD	3.46(s,3H),3.53(s,2H),3.91(s,3H),4.22,4.26 (ABq,J=14.5Hz,2H),4.52,4.61(ABq,J=18.5Hz 2H),4.98(s,1H),5.24(s,2H),6.77,7.07(ABq,J=9.0Hz,4H), 6.70-7.30(m,4H)

【0097】

【表14】

実施例	I R ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		H <sup>1</sup> -NMR ( $\delta$ )
B-28	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,1785,1620,1590	CDCl <sub>3</sub>	3.45(s,3H),3.55(s,2H),3.88(s,3H),4.23(s,2H) 4.47,4.64(ABq,J=20.0Hz,2H),5.00(s,1H),5.22 5.28(ABq,J=13.0Hz,2H),6.20(s,1H),6.3(s,1H) 6.74,7.06(ABq,J=9.0Hz,4H),7.00-7.50(s,4H)
B-29	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1710,1690	CDCl <sub>3</sub>	2.34(s,3H),3.45(s,3H),3.55(s,2H),3.86(s,3H) 4.22(s,2H),4.45,4.62(ABq,J=19.0Hz,2H) 5.00(s,1H),5.25(s,2H),6.53(s,1H),6.58(br,1H) 6.72,7.06(ABq,J=9.0Hz,4H),7.15,7.32(ABq,J=8.0Hz,4H)
B-30	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,2840,1780,1715 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s,3H),3.56(s,2H),3.81(s,3H),3.87(s,3H) 4.23(s,2H),4.47,4.65(ABq,J=19.0Hz,2H) 5.01(s,1H),5.26,5.29(ABq,J=13.5Hz,2H),6.23(br,1H),6. 40(s,1H),6.73,7.07(ABq,J=8.0Hz,4H) 6.80-7.40(m,4H)
B-31	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,2220,1780,1720 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.45(s,3H),3.56(s,2H),3.89(s,3H),4.18,4.31(ABq J=14.0Hz,2H),4.51,4.64(ABq,J=18.0Hz,2H),5.01(s,1H), 5.26,5.39(ABq,J=12.5Hz,2H),6.48(s,1H) 6.65(br,1H),6.74,7.07(ABq,J=7.5Hz,4H),7.64,7.58 (ABq,J=8.0Hz,4H)
B-32	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,1790,1720,1690 1510,1350	CDCl <sub>3</sub>	3.47(s,3H),3.57(s,2H),3.91(s,3H),4.22,4.30(ABq J=11.0Hz,2H),5.02(s,1H),4.52,4.69(ABq,J=21.0Hz,2H), 5.93(s,1H),5.30,5.46(ABq,J=14.5Hz 2H),6.25(s,1H),6.76,7.10(ABq,J=8.5Hz,4H),7.65 8.22(ABq,J=9.0Hz,4H)
B-33	KBr 1785,1720,1615	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD	3.44(s,3H),3.54(s,2H),3.83(s,3H),4.27(s,2H) 4.56,4.62(ABq,J=20.0Hz,2H),5.35(s,1H),6.78 7.12(ABq,J=8.5Hz,4H),7.53,8.04(ABq,J=8.0Hz 4H)
B-34	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1710	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s,3H),3.56(s,2H),3.88(s,3H),3.92(s,3H) 4.22,4.27(ABq,J=13.5Hz,2H),4.49,4.65(ABq,J= 19.0Hz,2H),5.02(s,1H),5.30,5.38(ABq,J=15.5Hz 2H),6.45(br,1H),6.49(s,1H),6.74,7.07(ABq,J=8.5Hz,4H ,7.51,8.02(ABq,J=8.5Hz,4H)
B-35	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,1780,1700	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s,3H),3.56(s,2H),3.88(s,3H),4.16,4.22(ABq J=14.0Hz,2H),4.45,4.65(ABq,J=19.0Hz,2H),5.01(s,1H), 5.23,5.31(ABq,J=13.0Hz,2H),6.15(br,1H) 6.39(s,1H),6.73,7.07(ABq,J=8.0Hz,4H),7.30-7.70 (m,9H)
B-36	CHCl <sub>3</sub> 3590,3400,1785,1700	CDCl <sub>3</sub>	1.31(s,9H),3.46(s,3H),3.55(s,2H),3.87(s,3H) 4.20,4.26(ABq,J=13.5Hz,2H),4.46,4.61(ABq,J= 19.0Hz,2H),5.00(s,1H),5.27,5.29(ABq,J=12.0Hz 2H),6.35(br,1H),6.39(s,1H),6.74,7.07(ABq,J=8.5Hz,4H ,7.38(s,4H)
B-37	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1700	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD	3.46(s,3H),3.53(s,2H),3.91(s,3H),4.22,4.26 (ABq,J=14.5Hz,2H),4.52,4.61(ABq,J=18.5Hz 2H),4.99(s,1H),5.24(s,2H),6.77,7.07(ABq,J=9.0Hz,4H), 6.70-7.30(m,4H)

【0098】

【表15】

実施例	I R ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		H <sup>1</sup> -NMR ( $\delta$ )
B-50	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1700	CDCl <sub>3</sub>	2.38(s,3H),3.44(s,3H),3.55(s,2H),3.86(s,3H) 4.22(s,2H),4.46,4.63(ABq,J=18.0Hz,2H) 5.00(s,1H),5.32,5.35(ABq,J=14.0Hz,2H),6.35(br,1H),6.44(s,1H),6.72,7.06(ABq,J=9.0Hz,4H) 7.15-7.50(m,4H)
B-51	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1785,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s,3H),3.55(s,2H),3.87(s,3H),4.23,4.26 (ABq,J=14.0Hz,2H),4.48,4.66(ABq,J=21.0Hz 2H),5.03(s,1H),5.41,5.44(ABq,J=12.5Hz,2H) 6.42(br,1H),6.45(s,1H),6.73,7.07(ABq,J=8.0Hz,4H),7.2 5-7.60(m,4H)
B-52	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	3.46(s,3H),3.56(s,2H),3.88(s,3H),4.24,4.27 (ABq,J=14.5Hz,2H),4.48,4.67(ABq,J=19.0Hz 2H),5.03(s,1H),5.40,5.42(ABq,J=7.5Hz,2H) 6.33(br,1H),6.43(s,1H),6.74,7.07(ABq,J=10.0Hz,4H),7. 15-7.60(m,4H)
B-53	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1785,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	3.47(s,3H),3.56(s,2H),3.90(s,3H) 4.25(s,2H),4.52,4.70(ABq,J=19.0Hz,2H) 5.04(s,1H),5.67,5.93(ABq,J=15.0Hz,2H),6.40(br,1H),6. 46(s,1H),6.74,7.08(ABq,J=9.0Hz,4H) 7.45-8.20(m,4H)
B-54	CHCl <sub>3</sub> 3550,3400,1780,1720,1690	DMSO	3.33(s,3H),3.36,3.44(ABq,J=12.0Hz,2H),3.90 (s,3H),4.21,4.28(ABq,J=15.0Hz,2H),4.57(s,2H) 5.11(s,1H),5.26,5.29(ABq,J=13.0Hz,2H) 6.67,7.04(ABq,J=8.0Hz,4H),7.10-8.00(m,4H) 9.06(s,1H),9.22(s,1H)

【0099】

【表16】

実施例	I R ( $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ )		$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ )
B-55	$\text{CHCl}_3$ 3580,3400,1780,1750,1720 1690	$\text{CDCl}_3$	3.43,3.46(s,3H),3.54,3.55(s,2H),3.74,3.77 (s,3H),3.85,3.89(s,3H),4.15-4.80(m,4H) 5.02,5.05(s,1H),6.07,6.09(s,1H),6.47,6.48 (s,1H),6.72,7.05,,6.74,7.08(ABq,J=9.0,Hz 4H),7.30-7.60(m,4H)
B-56		$\text{CDCl}_3$	3.41,3.44(s,3H),3.53,3.48(s,2H),3.84,3.89 (s,3H),4.20-4.80(m,6H),5.05,5.08(s,1H) 5.10-5.30(m,2H),5.70-5.95(m,1H),6.09,6.11 (s,1H),6.41,6.43(s,1H),6.74,7.06,,6.76,7.08 (ABq,J=8.0Hz,4H),7.35-7.60(m,4H)
B-57	$\text{CHCl}_3$ 3580,3400,1780,1720,1690	$\text{CDCl}_3$	3.41(s,3H),3.52(s,2H),3.85(s,3H),4.13,4.21 (ABq,J=15.0Hz,2H),4.46,4.67(ABq,J=20.0Hz 2H),5.02(s,1H),5.20(s,2H),6.13(s,1H),6.45 (s,1H),6.71,7.06(ABq,J=6.0Hz,4H),7.15-7.50 (m,10H)
B-58		$\text{CDCl}_3$ $\text{CD}_3\text{OD}$	3.40-3.45(m,3H),3.51(br,2H),3.87-3.94(m,3H) 4.10-4.70(m,2H),4.45-4.70(m,2H),5.04-5.21 (m,1H),5.95-6.15(m,2H),6.50-7.70(m,8H)
B-59	$\text{CHCl}_3$ 3580,3400,1780,1700	$\text{CDCl}_3$	1.61(d,J=6.5Hz,3H),3.50(s,3H),3.55(s,2H) 3.87(s,3H),4.21(s,2H),4.49,4.61(ABq,J=21.0 Hz,2H),5.04(s,1H),5.88(m,1H),6.33(s,1H) 6.74,7.09(ABq,J=8.0Hz,4H),7.20-7.75(m,5H)
B-60	$\text{CHCl}_3$ 3580,3400,1780,1730,1685	$\text{CDCl}_3$	3.41,3.43(s,3H),3.45,3.53(s,2H),3.88,3.90 (s,3H),4.10-4.40(m,2H),4.45-4.80(m,2H) 5.00,5.01(s,2H),6.35-7.80(m,12H)
B-61	$\text{CHCl}_3$ 3430,1780,1750,1680	$\text{CDCl}_3$	2.39(s,3H),3.54(s,3H),3.78(s,3H),4.25,4.32 (ABq,J=14.0Hz,2H),4.56,4.68(ABq,J=18.0Hz 2H),4.67-4.70(m,4H),5.04(s,2H),5.23(s,1H) 5.35-5.40(m,2H),5.70-6.00(m,1H),6.11(s,1H) 6.89(s,1H),7.20-7.80(m,9H)
B-62		$\text{CDCl}_3$	2.40(s,3H),3.59(s,3H),3.76(s,3H),4.34,4.48 (ABq,J=14.0Hz,2H),4.45-4.73(m,4H),4.98,5.02 (ABq,J=18.0Hz,2H),5.20(s,1H),5.25-5.3(m,2H) 5.75-6.00(m,1H),6.11(s,1H),6.92(s,1H),7.20- 7.80(m,9H)
B-63	$\text{CHCl}_3$ 3430,1780,1750,1680	$\text{CDCl}_3$	2.40(s,3H),3.59(s,3H),3.80(s,3H),4.26,4.33 (ABq,J=13.0Hz,2H),4.58,4.69(ABq,J=20.0Hz 2H),4.64-4.68(m,2H),5.06(s,2H),5.26(s,1H) 5.20-5.35(m,2H),5.75-6.00(m,1H),6.07(s,1H) 6.88(s,1H),7.25,7.72(ABq,J=9.0Hz,4H),7.30- 7.80(m,4H)
B-64		$\text{CDCl}_3$	1.63-1.68(m,3H),2.40(s,3H),3.63(m,3H),4.15- 4.40(m,2H),4.55-4.75(m,4H),5.03(s,2H),5.18 (s,1H),5.21-5.34(m,2H),5.75-6.00(m,2H),6.90 (s,1H),7.20-7.80(m,8H)

【0100】

【表17】



実施例	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )
B-65	CHCl <sub>3</sub> 3400, 1780, 1750, 1710, 1665	CDCl <sub>3</sub>	1.68(d, J=6.5Hz, 3H), 3.63(s, 3H), 4.03(s, 3H) 4.26, 4.29(ABq, J=11.0Hz, 2H), 4.55, 4.68(ABq J=18.0Hz, 2H), 4.60-4.70(m, 2H), 5.03(s, 2H) 5.24(s, 1H), 5.25-5.40(m, 2H), 5.75-5.59(m, 1H) 5.98(q, J=6.5Hz, 1H), 7.00-8.30(m, 8H), 8.8(s, 1H)
B-66	KBr 1790, 1730, 1670, 1600	CDCl <sub>3</sub>	1.68(d, J=6.5Hz, 3H), 3.62(s, 3H), 4.03(s, 3H) 4.29(s, 2H), 4.57, 4.65(ABq, J=30.0Hz, 2H) 5.04(s, 2H), 5.18(s, 1H), 5.98(q, J=6.5Hz, 1H) 7.00-8.20(m, 8H)
B-67	CHCl <sub>3</sub> 3350, 1780, 1710, 1660	CDCl <sub>3</sub>	1.60(t, J=7.0Hz, 3H), 3.64(s, 3H), 3.84(s, 3H) 4.15-4.40(m, 4H), 4.64, 4.70(ABq, J=20Hz, 2H) 4.75-4.85(m, 4H), 5.20(s, 1H), 5.25-5.45(m, 4H) 5.90-6.10(m, 2H), 6.93(s, 1H), 6.95-8.20(m, 12H) 9.06(s, 1H)
B-68		DMSO	1.55(t, J=7.2Hz, 3H), 3.64(s, 3H), 3.82(s, 3H) 4.15-4.40(m, 4H), 4.68(s, 2H), 5.21(s, 1H) 5.30(s, 2H), 6.94(s, 1H), 7.00-8.30(m, 12H) 9.10(s, 1H)

【0101】

【表18】

実施例	I R ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )
B-69	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1715,1690	CDCl <sub>3</sub>	1.97(s,3H),2.34(s,3H),3.41(s,3H),3.57(s,2H) 4.25(s,2H),5.06(s,1H),5.24(s,2H),6.03(s,1H) 6.35(s,1H),6.76,7.10(ABq,J=9.0Hz,4H) 7.20-7.30(m,4H)
B-70	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	2.34(s,3H),3.43(s,3H),3.58(s,2H),4.40-4.60 (m,4H),5.06(s,1H),5.27(s,2H),6.24(s,1H) 6.79,7.12(ABq,J=9.0Hz,4H),7.20-7.40(m,5H)
B-71	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1680	CDCl <sub>3</sub>	2.34(s,3H),3.43(s,3H),3.58(s,2H),4.24,4.33 (ABq,J=11.0Hz,2H),4.60(s,2H),5.07(s,1H) 5.28(s,2H),5.40(br,1H),6.21(s,1H),6.80,7.14 (ABq,J=7.0Hz,4H),7.20-7.30(m,4H)
B-72	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1680	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD	2.35(s,3H),3.43(s,3H),3.54(s,2H),4.10,4.18 (ABq,J=7.0Hz,2H),4.46(s,2H),5.01(s,1H) 5.15(s,2H),6.79,7.14(ABq,J=8.0Hz,4H) 7.20-7.30(m,4H),7.63(s,1H)
B-73	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1680	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD	2.36(s,3H),3.43(s,3H),3.54(s,2H),3.63(s,3H) 3.84,3.90(ABq,J=15.0Hz,2H),4.34,4.44(ABq J=18.0Hz,2H),5.04(s,1H),5.14(s,2H) 6.79,7.14(ABq,J=8.0Hz,4H) 6.95(d,J=6.1Hz,2H),7.20-7.30(m,4H)
B-74	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD	2.35(s,3H),3.43(s,3H),3.53(s,2H),4.03,4.20 (ABq,J=14.0Hz,2H),4.47(s,2H),5.01(s,1H) 5.24,5.27(ABq,J=13.0Hz,2H),6.79,7.12(ABq J=10.0Hz,4H),7.15-7.30(m,4H),8.10(s,1H)
B-75	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	2.34(s,3H),2.50(s,3H),3.46(s,3H),3.55(s,2H) 4.30,4.39(ABq,J=19.0Hz,2H),5.01(s,1H),5.23 5.29(ABq,J=13.0Hz,2H),5.18,5.48(ABq,J=16.0Hz,2H),6.23(s,1H),6.40(br,1H),6.77,7.08 (ABq,J=8.0Hz,4H),7.10-7.30(m,4H)
B-76	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	2.34(s,3H),2.53(s,3H),3.44(ss,3H),3.56(s,2H) 4.15,4.33(ABq,J=18.0Hz,2H),5.02(s,1H),5.29 (s,2H),5.64(s,2H),5.75(br,1H),6.18(s,1H) 6.78,7.10(ABq,J=9.0Hz,4H),7.15-7.30(m,4H)
B-77	kBr 1790,1720,1690,1630,1615	DMSO	2.29(s,3H),3.35(s,3H),3.40(s,2H),4.36,4.46 (ABq,J=19.0Hz,4H),5.19(s,1H),5.27(s,2H) 5.53,5.60(ABq,J=14.0Hz,2H),6.66,7.02(ABq J=9.0Hz,4H),7.20-9.10(m,5H),9.12(s,1H) 9.23(s,1H)
B-78	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1710,1690	CDCl <sub>3</sub>	2.34(s,3H),3.46(s,3H),3.58(s,2H),4.30,4.42 (ABq,J=13.0Hz,2H),4.47,4.61(ABq,J=20.0Hz 2H),5.01(s,1H),5.27(s,2H),6.33(br,1H),6.53 (s,1H),6.74,7.09(ABq,J=9.0Hz,4H),7.10-7.30 (m,4H),9.05(s,1H)
B-79	CHCl <sub>3</sub> 3580,3400,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	2.34(s,3H),2.75(s,3H),3.45(s,3H),3.54,3.57 (ABq,J=14.0Hz,2H),4.25,4.33(ABq,J=14.0Hz 2H),4.44,4.61(ABq,J=18.0Hz,2H),5.00(s,1H) 5.27(s,2H),6.59(m,2H),6.74,7.09(ABq,J=9.0Hz,4H),7. 20-7.30(m,4H)

【0102】

【表19】

実施例	I R ( $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ )		$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ )
B-80	$\text{CHCl}_3$ 3580, 3400, 1780, 1720, 1690	$\text{CDCl}_3$	2.34(s, 3H), 2.84(s, 3H), 3.43(s, 3H), 3.57(s, 2H), 4.45, 5.08(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.53(s, 2H), 5.05(s, 1H), 5.17(s, 2H), 6.10(br, 1H), 6.32(s, 1H), 6.79, 7.11(ABq, J=9.0Hz, 4H), 7.15-7.30(m, 4H)
B-81	$\text{CHCl}_3$ 3580, 3400, 1780, 1715	$\text{CDCl}_3$	1.45(t, J=7.1Hz, 3H), 2.35(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.51, 3.66(ABq, J=16.0Hz, 2H), 4.32, 4.54(ABq, J=13.0Hz, 2H), 4.51(q, J=7.1Hz, 2H), 4.48, 4.73(ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.05(s, 1H), 5.28(s, 2H), 6.31(s, 1H), 6.66, 7.04(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.00-7.35(m, 5H)
B-82		$\text{CD}_3\text{OD}$	2.38(s, 3H), 3.43(s, 3H), 3.49(s, 2H), 4.12, 4.40(ABq, J=13.0Hz, 2H), 4.52(s, 2H), 5.03(s, 1H), 5.15(s, 2H), 5.25(s, 2H), 6.71, 7.11(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.10-7.30(m, 4H)
B-83	KBr 1785, 1720, 1680, 1615	$\text{CD}_3\text{OD}$	2.35(s, 3H), 2.98(t, J=6.7Hz, 2H), 3.40(s, 3H), 3.53(s, 2H), 4.24, 4.30(ABq, J=13.0Hz, 2H), 4.45(t, J=6.7Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 5.04(s, 1H), 5.28(s, 2H), 6.78, 7.13(ABq, J=9.0Hz, 4H), 7.20-7.35(m, 4H)
B-84	KBr 1780, 1690, 1615	$\text{CDCl}_3$ $/\text{CD}_3\text{OD}$	2.40(s, 2H), 2.35(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.53(s, 2H), 4.05, 4.28(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.43, 4.53(ABq, J=17.0Hz, 2H), 4.98, 5.04(ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.00(s, 1H), 5.24(s, 2H), 6.77, 7.11(ABq, J=9.0Hz, 4H), 7.15-7.30(m, 4H)
B-85	$\text{CHCl}_3$ 3580, 3400, 1780, 1700	$\text{CDCl}_3$	1.56(d, J=6.7Hz, 3H), 1.57(d, J=6.7Hz, 3H), 2.34(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.56(s, 2H), 4.26(s, 2H), 4.40-4.60(m, 1H), 4.47, 4.68(ABq, J=19.0Hz, 2H), 5.10(s, 1H), 5.28(s, 2H), 6.10(br, 1H), 6.37(s, 1H), 6.74, 7.08(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.15-7.30(m, 4H)
B-86	KBr 1785, 1750, 1710, 1630	DMSO	2.26(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.42(s, 2H), 3.76(s, 3H), 4.20-4.60(m, 4H), 5.17(s, 2H), 5.28(s, 2H), 5.49(s, 2H), 6.67, 7.04(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.10-8.80(m, 8H), 9.07(s, 1H), 9.25(br, 1H)
B-87		DMSO	2.28(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.42(s, 2H), 4.30-4.60(m, 2H), 5.17(s, 2H), 5.27(s, 1H), 5.58(s, 2H), 6.65, 7.04(ABq, J=7.0Hz, 4H), 7.10-8.80(m, 8H), 9.10(s, 1H), 9.22(br, 1H)

【0103】

【表20】

実施例	I R ( $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ )		$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ )
B-88		DMSO	2.26(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.32(s, 1H), 3.33(s, 3H), 3.55(s, 2H), 3.66, 3.78(ABq, J=18.0Hz, 2H), 4.95(s, 1H), 4.95, 5.11(ABq, J=14.0Hz, 2H), 7.00-7.40(m, 8H), 9.03(s, 1H)
B-89	$\text{CHCl}_3$ 3400, 1750, 1670	$\text{CDCl}_3$	2.35(s, 3H), 2.62(s, 1H), 3.46(s, 3H), 3.66(s, 2H), 4.32, 4.46(ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.21(s, 1H), 5.30(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.80(br, 1H), 7.10-7.30(m, 4H), 7.25, 7.38(ABq, J=6.0Hz, 4H)
B-90		$\text{CDCl}_3$	2.34(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.56(s, 2H), 4.31, 4.43(ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.11(s, 1H), 5.29(s, 2H), 6.29(s, 1H), 6.78, 7.12(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.10-7.40(m, 6H)
B-91	$\text{CHCl}_3$ 3580, 3400, 1780, 1730, 1690	$\text{CDCl}_3$	2.35(s, 3H), 3.06(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.58(s, 2H), 4.45, 4.55(ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.11(s, 1H), 4.47, 4.53(ABq, J=18.0Hz, 2H), 6.20(s, 1H), 6.35(s, 1H), 7.20, 7.40(ABq, J=1.0Hz, 4H), 7.20-7.40(m, 4H)
B-92	$\text{CHCl}_3$ 3580, 3400, 1780, 1700, 1610	$\text{CDCl}_3$	2.33(s, 3H), 3.43(s, 3H), 3.55(s, 2H), 3.76(s, 3H), 4.38(s, 2H), 5.07(s, 1H), 5.23(s, 2H), 6.09(s, 1H), 6.43(s, 1H), 6.76, 7.10(ABq, J=8.0Hz, 4H), 7.15-7.30(m, 4H)
B-93	$\text{CHCl}_3$ 3400, 1780, 1710, 1690	$\text{CDCl}_3$	1.04(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.35(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.63(s, 2H), 4.30(s, 2H), 5.15(s, 1H), 5.20, 5.24(ABq, J=12.0Hz, 2H), 6.38(s, 1H), 5.16, 5.24(ABq, J=12.0Hz, 4H), 7.10-7.30(m, 6H)

【0104】

【表21】

実施例	I R ( $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ )		$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ )
B-95	$\text{CHCl}_3$ 3420, 1788, 1717, 1684		3.61(s, 3H), 3.84(s, 3H+3H), 4.28(s, 2H) 4.58, 4.67(ABq, J=9.5Hz, 2H), 5.22(s, 1H) 6.65(s, 1H), 6.94(s, 1H), 7.16-7.53(m, 14H)
B-96	$\text{CHCl}_3$ 3430, 1780, 1720, 1690	$\text{CDCl}_3$	3.64(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.28(s, 2H) 4.63, 4.72(ABq, J=19.0Hz, 2H), 5.19(s, 1H) 6.92(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.20-7.60(m, 10H) 7.72, 7.96(ABq, J=8.0Hz, 2H)
B-97	$\text{CHCl}_3$ 3420, 2220, 1780, 1720 1690	$\text{CDCl}_3$	3.64(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.27(s, 2H) 4.63, 4.74(ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.18(s, 1H) 6.92(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.26-7.60(m, 10H) 7.76, 7.94(ABq, J=19.0Hz, 4H)
B-98	$\text{CHCl}_3$ 3420, 1780, 1710, 1690 1530	$\text{CDCl}_3$	3.65(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.27(s, 2H) 4.65, 4.74(ABq, J=20.0Hz, 2H), 6.92(s, 1H) 7.15-7.60(m, 11H) 8.02, 8.29(ABq, J=10.0Hz, 4H)
B-99	$\text{CHCl}_3$ 3418, 1787, 1716, 1686	$\text{CDCl}_3$	3.64(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.29(s, 2H) 4.61, 4.74(ABq, J=19.0Hz, 2H), 5.19(s, 1H) 6.92(s, 1H), 6.93(s, 1H), 7.19-7.47(m, 10H) 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.79(d, J=8.60Hz, 2H)
B-100	$\text{CHCl}_3$ 3420, 1780, 1710, 1685	$\text{CDCl}_3$	3.63(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.28(s, 2H) 4.62, 4.71(ABq, J=19.0Hz, 2H), 5.18(s, 1H) 6.92(s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.15-7.80(m, 14H)
B-101	$\text{CHCl}_3$ 3430, 1780, 1720, 1680	$\text{CDCl}_3$	3.63(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.28(s, 2H) 4.62, 4.71(ABq, J=19.0Hz, 2H), 5.18(s, 1H) 6.92(s, 1H), 6.95(s, 1H), 7.25-7.60(m, 10H) 7.56, 7.81(ABq, J=9.0Hz, 4H)
B-102	$\text{CHCl}_3$ 3430, 1780, 1720, 1690	$\text{CDCl}_3$	3.65(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.28(s, 2H), 4.64, 4.70 (ABq, J=20.0Hz, 2H) 5.19(s, 1H), 6.93(s, 1H), 7.05-7.60(m, 11H) 7.83, 8.09(ABq, J=10.0Hz, 4H)
B-103	$\text{CHCl}_3$ 3434, 1785, 1718, 1684	$\text{CDCl}_3$	2.41(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.84(s, 3H) 4.30(s, 2H), 4.61, 4.71(ABq, J=19.5Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 6.93(s, 1H+1H), 7.17-7.67(m, 14H)
B-104	$\text{CHCl}_3$ 3414, 1788, 1718, 1686	$\text{CDCl}_3$	3.64(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.85(s, 2H), 4.30(s, 2H) 4.62, 4.71(ABq, J=19.5Hz, 2H), 5.19(s, 1H) 6.93(s, 1H), 6.94(s, 1H), 7.16-7.59(m, 14H)
B-105	$\text{CHCl}_3$ 3430, 1780, 1720, 1690	$\text{CDCl}_3$	3.64(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.29(s, 2H) 4.63, 4.72(ABq, J=19.0Hz, 2H), 5.20(s, 1H) 6.93(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.25-8.10(m, 14H)

【0105】

【表22】

実施例	I R ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		<sup>1</sup> H -NMR ( $\delta$ )
B-106	CHCl <sub>3</sub> 3430,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	3.63(s,3H),3.82(s,3H),4.28(s,2H) 4.62,4.71(ABq,J=19.0Hz,2H),5.18(s,1H) 6.93(s,1H),6.99(s,1H),7.20-7.85(m,14H)
B-107	CHCl <sub>3</sub> 3430,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	3.63(s,3H),3.92(s,3H),4.28(s,2H) 4.61,4.72(ABq,J=32.0Hz,2H),5.18(s,1H) 6.93(s,1H),6.96(s,1H),7.20-8.00(m,14H)
B-108	CHCl <sub>3</sub> 3430,1780,1720,1690	CDCl <sub>3</sub>	2.49(s,3H),3.67(s,3H),3.83(s,3H),4.30(s,2H),4.66,4.72 (ABq,J=20.0Hz,2H) 5.19(s,1H),6.56(s,1H),6.93(s,1H) 7.05-7.65(m,14H)
B-109	KBr 1780,1725,1670,1615	CDCl <sub>3</sub>	3.62(s,3H),3.81(s,3H),3.99(s,3H),4.92(s,2H) 4.60,4.70(ABq,J=20Hz,2H),5.18(s,1H) 6.92(s,1H),6.95-8.30(m,14H),8.84(s,1H)
B-110	CHCl <sub>3</sub> 3430,1780,1710,1530	CDCl <sub>3</sub>	3.73(s,3H),3.84(s,3H),4.30(s,2H) 4.66,4.81(ABq,J=18.0Hz,2H),5.18(s,1H) 6.76(s,1H),6.92(s,1H),7.20-8.15(m,14H)
B-111	CHCl <sub>3</sub> 3430,1780,1720	CDCl <sub>3</sub>	3.74(s,3H),3.847(s,3H),3.90(s,3H),4.31(s,2H),4.66,4.7 8(ABq,J=19.0Hz,2H) 5.17(s,1H),6.78(s,1H),6.93(s,1H) 7.25-7.95(m,14H)
B-112	CHCl <sub>3</sub> 3430,1785,1715,1680	CDCl <sub>3</sub>	3.84(s,3H),3.82(s,3H),4.30(s,2H) 4.63,4.70(ABq,J=17.0Hz,2H),5.17(s,1H) 6.92(s,1H),7.10-8.25(m,15H)
B-113	CHCl <sub>3</sub> 3400,1785,1710	CDCl <sub>3</sub>	3.69(s,3H),3.83(s,3H),4.30(s,2H) 4.64,4.74(ABq,J=18.0Hz,2H),5.18(s,1H) 6.92(s,1H),7.15-7.85(m,15H)
B-114	CHCl <sub>3</sub> 3400,1785,1710	CDCl <sub>3</sub>	3.71(s,3H),3.84(s,3H),4.30(s,2H) 4.65,4.75(ABq,J=18.0Hz,2H),5.18(s,1H) 6.92(s,1H),7.20-8.85(m,15H)
B-115	CHCl <sub>3</sub> 3400,1785,1710	CDCl <sub>3</sub>	3.74(s,3H),3.84(s,3H),4.30(s,2H) 4.66,4.77(ABq,J=20.0Hz,2H),5.19(s,1H) 6.64(s,1H),6.92(s,1H),7.20-7.95(m,14H)

【0106】

【表23】

実施例	I R ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )
B-116	CHCl <sub>3</sub> 3390, 1780, 1710	CDCl <sub>3</sub>	3.44, 3.45(s, 3H), 3.82, 3.83(s, 3H), 4.23, 4.24(s, 2H), 4.43-4.70(m, 2H), 5.04(s, 1H), 5.14(s, 1H), 6.90(s, 1H), 7.10-7.60(m, 17H)
B-117		CDCl <sub>3</sub>	3.37, 3.39(s, 3H), 3.44, 3.57(s, 3H), 3.83, 3.84(s, 3H), 4.25-4.30(m, 2H), 4.50-4.52, 4.68-4.69(m, 2H), 4.60, 4.62(s, 1H), 5.03, 5.07(s, 1H), 6.92(s, 1H), 7.10-7.60(m, 15H)
B-118	KBr 1790, 1720, 1610	DMSO	3.20, 3.21(s, 3H), 3.29, 3.30(s, 3H), 3.91, 3.92(s, 3H), 4.10-4.60(m, 3H), 4.82(s, 2H), 5.10, 5.13(s, 1H), 5.34(s, 2H), 7.30-8.10(m, 5H), 7.54, 7.93(ABq, J=8.0Hz, 4H), 9.03, 9.06(s, 1H)
B-119	CHCl <sub>3</sub> 3400, 1780, 1720	CDCl <sub>3</sub>	3.55, 3.57(s, 3H), 3.83, 3.85(s, 3H), 4.18-4.38(m, 2H), 4.50-4.72(m, 2H), 5.06, 5.08(s, 1H), 5.41, 5.43(s, 1H), 6.91(s, 1H), 7.15-7.60(m, 16H)
B-120	CHCl <sub>3</sub> 3400, 1780, 1715	CDCl <sub>3</sub>	3.58(s, 3H), 3.83, 3.85(s, 3H), 4.20-4.40(m, 2H), 4.50-4.80(m, 2H), 5.06, 5.09(s, 1H), 5.46, 5.48(s, 1H), 6.92(s, 1H), 7.15-7.65(m, 16H)
B-121	KBr 1785, 1730, 1615	DMSO	2.27(s, 3H), 3.14, 3.30(s, 3H), 3.91, 3.92(s, 3H), 4.15-4.30(m, 2H), 4.30-4.60(m, 2H), 4.84, 4.86(s, 1H), 5.04-5.08(m, 2H), 6.60-7.30(m, 8H), 9.26, 9.33(s, 1H), 9.38, 9.42(s, 1H)
B-122		CDCl <sub>3</sub>	3.53, 3.55(s, 3H), 3.83, 3.85(s, 3H), 4.18-4.35(m, 2H), 4.50-4.75(m, 2H), 5.06(s, 1H), 5.18(s, 1H), 6.91(s, 1H), 7.10-7.60(m, 16H)
B-123	CHCl <sub>3</sub> 3380, 1790, 1710, 1670	CDCl <sub>3</sub>	3.64(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.28, 4.31(ABq, J=14.0 Hz, 2H), 4.65, 4.71(ABq, J=19.0Hz, 2H), 5.15(s, 1H), 6.93(s, 1H), 7.15-8.40(m, 16H)
B-124	KBr 1790, 1720, 1680	DMSO	3.20(s, 3H), 3.50(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.22, 4.39(ABq, J=14.0Hz, 2H), 5.30(s, 1H), 5.36(s, 2H), 7.50-8.10(m, 10H)

【0107】

【表24】

実施例	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )
B-125	CHCl <sub>3</sub> 3350, 1785, 1720, 1670	CDCl <sub>3</sub>	1.54(t, J=6.8Hz, 3H), 3.62(s, 3H), 3.82(s, 3H) 4.23(q, J=6.8Hz, 2H), 4.29(s, 2H) 4.82, 4.68(ABq, J=19.0Hz, 2H), 6.91(s, 1H) 6.95-8.25(m, 14H), 9.07(s, 1H)
B-126	CHCl <sub>3</sub> 3350, 1785, 1720, 1670	CDCl <sub>3</sub>	1.08(t, J=7.4Hz, 3H), 1.89-2.00(m, 2H), 3.6(s, 3H) 3.81(s, 3H), 4.05-4.20(m, 1H), 4.29(s, 2H) 4.61, 4.66(ABq, J=20.0Hz, 2H), 5.19(s, 1H) 6.92(s, 1H), 6.95-8.30(m, 14H), 9.00(s, 1H)
B-127	CHCl <sub>3</sub> 3340, 1780, 1720, 1670	CDCl <sub>3</sub>	1.43-1.47(m, 6H), 3.62(s, 3H), 3.82(s, 3H) 4.25, 4.33(ABq, J=33.0Hz, 2H), 4.62, 4.67 (ABq, J=18.0Hz, 2H), 4.70-4.90(m, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.91(s, 1H), 7.00-8.30(m, 14H), 9.15(s, 1H)
B-128	CHCl <sub>3</sub> 3350, 1785, 1720, 1670	CDCl <sub>3</sub>	1.07(t, J=7.0Hz, 6H), 2.10-2.30(m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.85-3.95(m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.62(s, 2H), 5.19(s, 1H), 6.93(s, 1H) 6.95-8.30(m, 14H), 8.92(s, 1H)
B-129	CHCl <sub>3</sub> 3420, 1785, 1710, 1690	CDCl <sub>3</sub>	3.65(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.28, 4.31(ABq, J=13.0 Hz, 2H), 4.64, 4.69(ABq, J=19.0Hz, 2H) 5.15(s, 1H), 6.91(s, 1H), 7.15-8.10(m, 15H)
B-130	CHCl <sub>3</sub> 3420, 1780, 1720, 1680	CDCl <sub>3</sub>	2.35(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.63, 4.69(ABq, J=20.0Hz, 2H) 5.17(s, 1H), 6.92(s, 1H), 7.10-8.00(m, 15H)
B-131	CHCl <sub>3</sub> 3370, 1785, 1720, 1675	CDCl <sub>3</sub>	3.53(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.20, 4.30(ABq, J=12Hz 2H), 4.48, 4.54(ABq, J=20.0Hz, 2H), 5.08(s, 1H) 6.85-8.30(m, 15H), 8.62(s, 1H)
B-132	CHCl <sub>3</sub> 3430, 1780, 1720, 1670	CDCl <sub>3</sub>	3.64(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.96(s, 3H) 4.27, 4.30(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.62, 4.67(ABq J=24.0Hz, 2H), 5.15(s, 1H), 6.91(s, 1H) 7.05-7.80(m, 14H)
B-133	CHCl <sub>3</sub> 3350, 1780, 1715, 1670	CDCl <sub>3</sub>	3.62(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.95(s, 3H) 4.30(s, 2H), 4.63, 4.69(ABq, J=20.0Hz, 2H), 5.17(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.95-7.80(m, 14H)
B-134	CHCl <sub>3</sub> 3380, 1785, 1720, 1670	CDCl <sub>3</sub>	3.53(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.29(s, 2H) 4.64(ABq, J=21.0Hz, 2H), 5.18(s, 1H), 5.38(s, 2H) 6.91(s, 1H), 7.10-8.30(m, 14H), 8.83(s, 1H)
B-135	KBr 1785, 1720, 1680, 1600	CD <sub>3</sub> OD	3.54(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.19, 4.33 (ABq, J=14.5Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 5.19(s, 1H) 5.33(s, 2H), 7.00-8.20(m, 8H), 9.05(m, 1H)
B-136	KBr 1785, 1720, 1680, 1600	CD <sub>3</sub> OD	3.53(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.19, 4.36 (ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.69(s, 2H), 5.19(s, 1H) 5.31, 5.37(ABq, J=11.0Hz, 2H), 7.00-8.10(m, 4H) 7.58, 8.01(ABq, J=9.0Hz, 4H)
B-137	KBr 1790, 1720, 1680, 1600	DMSO	1.39(t, J=6.9Hz, 3H), 3.44(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.20 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.19, 4.28(ABq, J=19.0Hz, 2H) 4.64(s, 2H), 5.27(s, 1H), 5.38(s, 2H), 7.00-8.10 (m, 4H), 7.57, 7.95(ABq, J=8.0Hz, 4H), 8.99(s, 1H)

【0108】

【表25】

実施例	I R ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )		H <sup>1</sup> -NMR ( $\delta$ )
B-138	KBr 1790, 1720, 1680, 1600	DMSO	0.98(t, J=7.4Hz, 3H), 1.70-1.90(m, 2H), 3.4(s, 3H) 3.91(s, 3H), 4.05-4.15(m, 2H), 4.22, 4.32(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.63(s, 2H), 5.27(s, 1H), 5.37(s, 2H) 7.00-8.10(m, 4H), 7.57, 7.95(ABq, J=9.0Hz, 4H) 8.92(s, 1H)
B-139	KBr 1785, 1720, 1680, 1600	DMSO	1.33(d, J=5.9Hz, 6H), 3.43(s, 3H), 3.91(s, 3H) 4.15, 4.34(ABq, J=7.0Hz, 2H), 4.84(s, 2H), 4.80-5.00(m, 1H), 5.28(s, 1H), 5.36(s, 2H), 7.00-8.10(m, 4H), 7.55, 7.95(ABq, J=9.0Hz, 4H), 9.0(s, 1H)
B-140	KBr 1785, 1720, 1680, 1600	DMSO	0.93-1.00(m, 6H), 2.00-2.15(m, 1H), 3.44(s, 3H) 3.91(s, 3H), 3.92(d, J=7.8, 2H), 4.13, 4.30(ABq, J=10.0Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 5.27(s, 1H), 5.3(s, 2H) 7.05-8.10(m, 4H), 7.56, 7.95(ABq, J=8.0Hz, 4H) 8.65(s, 1H)
B-141	KBr 1790, 1720, 1680, 1600	DMSO	3.48(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.22, 4.32(ABq, J=13.0Hz, 2H), 4.55-4.65(m, 2H), 5.18(s, 1H), 5.35(s, 2H) 7.40-8.10(m, 8H), 9.56(s, 1H)
B-142	KBr 1790, 1720, 1650, 1610	DMSO	3.11(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.20, 4.35(ABq, J=14.0Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 5.26(s, 1H) 5.38(s, 2H), 6.90-8.10(m, 4H), 7.60, 7.95(ABq, J=9.0Hz, 4H), 9.38(s, 1H)
B-143	KBr 1790, 1720, 1690, 1600	DMSO	3.33(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.19, 4.31(ABq, J=13.0Hz, 2H), 4.46, 4.58(ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.16(s, 1H), 5.35(s, 2H), 6.90-8.10(m, 9H), 7.56, 7.94(ABq, J=8.0Hz, 4H), 9.13(s, 1H)
B-144	KBr 1790, 1720, 1690, 1620	DMSO	3.47(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.92(s, 3H) 4.20, 4.35(ABq, J=14.0Hz, 2H), 5.22(s, 1H), 5.36(s, 2H), 7.10-7.30(m, 3H), 7.58, 7.95(ABq, J=9.0Hz, 4H), 9.14(s, 1H)
B-145	KBr 1790, 1720, 1680, 1615	DMSO	3.44(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.92(s, 3H) 4.19, 4.38(ABq, J=13.0Hz, 2H), 5.24(s, 1H), 5.37(s, 2H), 7.13-7.33(m, 3H), 7.58, 7.95(ABq, J=8.0Hz, 4H), 8.95(s, 1H)

【 0109 】

【 表 26 】



実施例	I R ( $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ )		$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ )
B-146	$\text{CHCl}_3$ 3430, 1780, 1750, 1720 1670	$\text{CDCl}_3$	3.58(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.29(s, 2H), 4.57-4.70 (m, 4H), 5.02(s, 2H), 5.17(s, 1H), 5.18-5.40 (m, 2H), 5.30(s, 2H), 5.75-6.00(m, 1H), 6.95- 8.30(m, 8H), 8.79(s, 1H)
B-147	$\text{CHCl}_3$ 1785, 1760, 1720 1680	$\text{CDCl}_3$	1.42(t, J=7.0 Hz, 3H), 2.35(s, 3H), 3.58(s, 3H), 4. 19(s, 3H), 4.56(s, 2H), 4.54-4.71(m, 4H), 5.02 (s, 2H), 5.17(s, 1H), 5.20-5.46(m, 4H), 5.75- 6.00(m, 1H), 7.05-7.85(m, 8H), 9.12(s, 1H)
B-148		$\text{CDCl}_3$	1.41(t, J=7.0 Hz, 3H), 2.36(s, 3H), 3.59(s, 3H) 3.88(s, 3H), 4.19(q, J=7.0 Hz, 2H), 4.57(s, 2H) 4.55-4.70(m, 4H), 5.02(s, 2H), 5.17(s, 1H) 5.20-5.45(m, 4H), 5.75-6.00(m, 1H), 7.05-7.80 (m, 7H), 9.12(s, 1H)
B-149		$\text{CDCl}_3$	2.36(s, 3H), 2.48(s, 3H), 3.68(s, 3H), 4.29(s, 2H) 4.60-4.80(m, 4H), 5.02(s, 2H), 5.17(s, 1H), 5.20- 5.40(m, 4H), 5.80-6.00(m, 1H), 7.10-7.80(m, 8H)
B-150	KBr 1785, 1730, 1670, 1640 1600	$\text{CDCl}_3$	2.35(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.59(s, 3H), 4.28(s, 2H) 4.45-4.75(m, 4H), 4.99, 5.04(ABq, J=17.0 Hz, 2H) 5.18(s, 1H), 5.20-5.40(m, 4H), 5.85-6.00(m, 1H) 7.05-8.30(m, 8H), 8.75(s, 1H)
B-151	$\text{CHCl}_3$ 3430, 1780, 1760, 1720 1680	$\text{CDCl}_3$	2.36(s, 3H), 2.40(s, 3H), 3.59(s, 3H), 4.28(s, 2H) 4.55-4.70(m, 4H), 4.99-5.04(m, 4H), 5.18(s, 1H) 5.25-5.40(m, 4H), 5.75-6.00(m, 1H), 6.87(s, 1H) 7.10-7.80(m, 8H)
B-152	KBr 1790, 1730, 1670, 1640 1600	DMSO	2.31(s, 3H), 3.35(br, 1H), 3.43(s, 3H), 3.91(s, 3H) 4.14, 4.48(ABq, J=12.0 Hz, 2H), 4.60(s, 2H) 5.18(s, 1H), 5.29(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.00-7.80 (m, 8H), 8.90(s, 1H)
B-153	KBr 1785, 1730, 1670, 1640 1600	DMSO	1.39(t, J=7.0 Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 3.43(s, 3H) 4.20(q, J=7.0 Hz, 2H), 4.15, 4.46(ABq, J=14.0 Hz 2H), 4.60(s, 2H), 5.22(s, 1H), 5.29(d, J=7.6 Hz, 2H) 7.00-7.90(m, 8H), 8.98(s, 1H)
B-154	KBr 1785, 1730, 1680, 1640	DMSO	1.25(t, J=7.2 Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 3.44(s, 3H) 3.83(s, 3H), 4.05(q, J=7.2 Hz, 2H), 4.17, 4.43 (ABq, J=14.0 Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 5.27(s, 1H) 5.29(d, J=6.8 Hz, 2H), 7.10-7.35(m, 7H), 9.41(s, 1H)
B-155		DMSO	2.31(s, 3H), 2.40(s, 3H), 3.49(s, 3H), 4.15, 4.48 (ABq, J=14.0 Hz, 2H), 4.58(s, 2H), 5.06(br, 1H) 5.12(s, 1H), 5.30(d, J=6.9 Hz, 2H), 7.10-7.60 (m, 8H), 9.36(s, 1H)
B-156		DMSO	2.48(s, 3H), 3.40(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.50(br, 1H) 4.16, 4.44(ABq, J=14.0 Hz, 2H), 4.61(s, 2H) 5.27(s, 1H), 5.28-5.33(m, 6H), 7.05-7.75(m, 8H) 8.99(s, 1H)

## 【0110】

【試験例】以下に、本発明キマーゼ阻害剤の薬理試験の結果を示す。

## 【1】インビトロにおけるキマーゼ阻害活性

## (1) 試験化合物の調製

化合物をジメチルスルフォキシド(DMSO)中に $10^{-2}\text{M}$ となるように溶解し、更に該溶液をDMSOにて希釈することにより、各種濃度のDMSO溶液を調製した。活性測定のために持ち込むDMSO濃度は1%とし

た。

## (2) 測定方法

緩衝液(0.1M Tris-HCl, 1.8M NaCl pH8.0)中に、上記のDMSOに溶解した試験化合物と浦田らの方法(Journal of Biological Chemistry, 第265巻、第22348頁~22357頁)に準じて精製したヒトキマーゼを加え37℃で30分間処理した後、基質として Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNAを0.5

mMになるように添加し、37℃で酵素反応を行なった。一定反応後、各溶液の吸光度(波長:405nm)を測定し、キマーゼ阻害活性を50%阻害濃度( $IC_{50}$ )として算出した。

(結果) 試験結果を以下の表27に示す。

【0111】

【表27】

実施例番号	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	実施例番号	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)
A-24	0.074	B-142	0.050
A-26	0.028	B-143	0.057
A-27	0.080	B-140	0.026
A-40	0.064	B-144	0.065
B-1	0.25	B-146	0.024
B-38	0.050	B-149	0.052
B-39	0.070	B-151	0.064
B-40	0.040	B-152	0.006
B-45	0.048	B-153	0.022
B-46	0.068		
B-66	0.025		
B-78	0.064		
B-79	0.077		
B-81	0.070		
B-82	0.071		
B-83	0.056		
B-135	0.018		
B-136	0.019		
B-138	0.024		
B-139	0.037		

【0112】以下に本発明キマーゼ阻害剤の製剤例を示す。

**製剤例1:錠剤**

実施例B-38化合物100g、結晶セルロース20g、及びステアリン酸マグネシウム2gを混合し、この混合物を打錠することにより、直径9mm、重量250mgの錠剤を製造する。

**製剤例2:顆粒剤**

実施例B-38化合物30g、乳糖265g、及びステ

アリン酸マグネシウム5gを混合し、この混合物を圧縮成型した後、粉碎、整粒して、顆粒剤を得る。

【0113】

【発明の効果】本発明のキマーゼ阻害剤は、キマーゼが関与する種々の疾患に効果的であり、例えば、循環器系疾患(心不全、心肥大、鬱血性心疾患、高血圧症、動脈硬化、末梢循環障害、血管再狭窄、腎障害等)やアレルギー、炎症、リュウマチ、喘息、アトピー等の予防・治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/535

識別記号

ABU

ABX

ACD

ACV

ADA

AED

31/545

C07D 507/08

507/06

507/04

501/22

501/36

102

109

FI

A61K 31/535

ABU

ABX

ACD

ACV

ADA

AED

31/545

C07D 501/22

501/36

102

109

498/04

112A